# MECHANISMEN NEURONALER PLASTIZITÄT IM VISUELLEN CORTEX DER KATZE

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Biologie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von

**Joachim Michael Greuel**
aus Bonn

1987

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0015

# MECHANISMEN NEURONALER PLASTIZITÄT IM VISUELLEN CORTEX DER KATZE

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Biologie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von

**Joachim Michael Greuel**
aus Bonn

1987

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Oktober 1987

| | |
|---|---|
| Dekan: | Prof. Dr. D. Varjú |
| 1. Berichterstatter: | Prof. Dr. W. Singer |
| 2. Berichterstatter: | Prof. Dr. H.U. Schnitzler, |
| | Priv. Doz. Dr. J.P. Rauschecker |

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

Meiner Mutter

in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

VORWORT .....VI

I. ALLGEMEINE EINLEITUNG.....1

1. Struktur des visuellen Cortex.....1
2. Physiologie des visuellen Cortex.....4
   - Orientierungspräferenz.....4
   - Richtungsselektivität.....6
   - Binokularität.....6
   - Simple und komplexe Zellen.....8
3. Plastizität im visuellen Cortex.....9
   - Modifikationen in der Okulardominanz.....10
   - Modifikationen in der Orientierungspräferenz.....15
   - Modifikationen in der Richtungsselektivität.....17
4. Zusammenfassung.....18

II. SCHWELLENABHÄNGIGKEIT NEURONALER PLASTIZITÄT IM VISUELLEN CORTEX DER KATZE.....20

1. Einleitung.....20
2. Material und Methoden.....24
   - Tiere und Präparation.....24
   - Elektrophysiologie.....28
3. Ergebnisse.....30
   - Experiment 1.....31
   - Experiment 2.....35
4. Diskussion.....36
5. Zusammenfassung.....42

III. PHARMAKOLOGISCHE INDUKTION VON AKTIVITÄTSABHÄNGIGEN LANGZEITVERÄNDERUNGEN NEURONALER ANTWORTEIGENSCHAFTEN IM VISUELLEN CORTEX DER KATZE.....44

1. Einleitung.....44
2. Material und Methoden.....50
   - Elektrophysiologie und applizierte Substanzen.....50
   - Konditionierung einer Zelle und Auswertung der Daten.....51
3. Ergebnisse.....58
   - Stabilität neuronaler Antworten.....58
   - Die Wirkungen von Neuromodulatoren und erregenden Aminosäuren.....61
      - Acetylcholin.....61
      - Noradrenalin.....63
      - N-Methyl-D-Aspartat.....63
      - L-Glutamat.....66
   - Pharmakologische Induktion aktivitätsabhängiger Veränderungen.....67
      - Homosynaptische Potenzierung.....68
      - Heterosynaptische Depression.....70
      - Kombinierte Effekte.....70
      - Homosynaptische Depression.....73
   - Relative Häufigkeiten der verschiedenen Antwortmodifikationen.....75
   - Unterschiede in den einzelnen Antwortmodifikationen in Bezug auf die applizierten Substanzen.....78
   - Modifikationen in simplen und komplexen Zellen.....81
   - Dauer der Antwortmodifikationen.....82
   - Transfereffekte.....84
   - Kontrollexperimente.....86
   - Antwortmodifikationen in erwachsenen Katzen.....89
4. Diskussion.....91
   - Stabilität und Modifizierbarkeit neuronaler Antwort-eigenschaften.....91

- Schnelle Induktion von Antwortmodifikationen und ihre Beziehung zur neuronalen Plastizität im visuellen Cortex.95
- Die Rolle der Neuromodulatoren und erregenden Aminosäuren bei der neuronalen Plastizität.....98
- Die Abhängigkeit der Antwortmodifikationen vom Entwicklungsstadium.....103

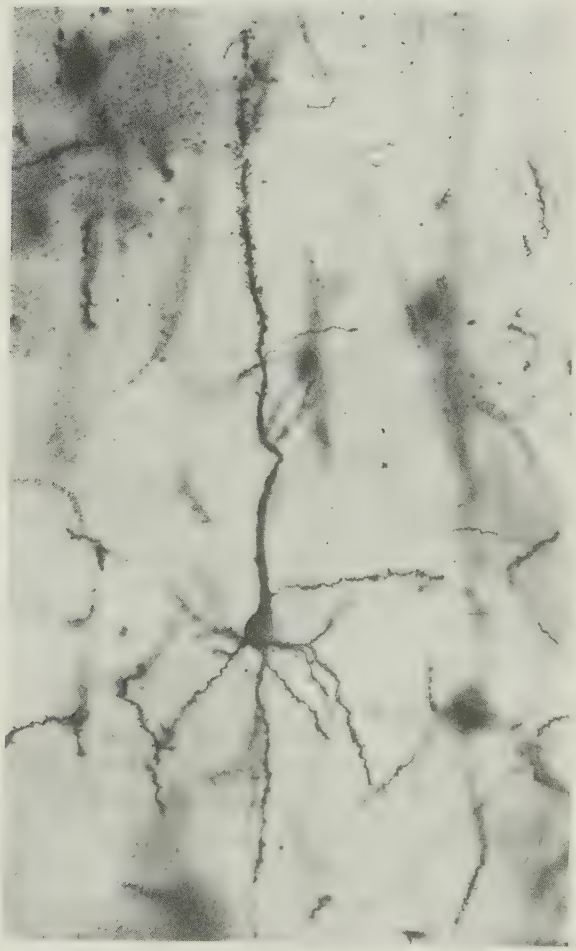
5. Zusammenfassung.....105

IV. ALLGEMEINE DISKUSSION.....107

1. Die Bedingungen für cortikale Plastizität.....107
2. Neuronale Plastizität in anderen Modellsystemen.....111
3. Zusammenfassung.....115

V. ALLGEMEINE ZUSAMMENFASSUNG.....117

VI. LITERATURVERZEICHNIS.....120



Pyramidenzelle im visuellen Cortex der Katze,
Photo freundlicherweise von H.J.Luhmann überlassen

Ist es das Blut, mit dem wir denken, oder die Luft oder das Feuer? Oder ist es keines von diesen, sondern vielmehr das Gehirn, das die Tätigkeit des Hörens, Sehens und Riechens verleiht? ... Solange das Gehirn unversehrt ist, solange hat auch der Mensch seinen Verstand. Daher behaupte ich, daß das Gehirn es ist, das den Verstand sprechen läßt.

Alkmaion von Kroton (ca. 500 v.Chr.)

## VORWORT

### Die Frage nach dem Menschen

Die Frage "Was ist der Mensch" ist wahrscheinlich so alt wie die Menschheit selbst. Der Versuch einer Definition des Menschen erfolgt in der Regel in Abgrenzung zum Tier. So spricht der Philosoph Max Scheler von der "Weltoffenheit" des Menschen, seiner Beeindruckbarkeit durch beliebig mannigfache Außenweltdaten, auch dann, wenn sie biologisch gleichgültig sind oder zu sein scheinen. Tiere hingegen seien durch feste, angeborene Instinkte weitaus mehr auf ihre artbesonderen, arteigenen Umwelten eingeschränkt. Der rückgebildete Zustand menschlicher Instinkte und seine nur mangelhafte Ausstattung mit organischen Waffen führte Herder zu dem Ausdruck "Mängelwesen", mit dem er den Menschen beschrieb. Wie konnte der Mensch als ein derartiges "Mängelwesen" überleben? Offenbar haben hierzu gerade seine "Weltoffenheit", seine enormen geistigen Fähigkeiten beigetragen. Verschiedene klinische Untersuchungen belegen, daß diese geistigen Fähigkeiten untrennbar mit dem Gehirn verbunden sind (vgl. Gaddes, 1980). Eng umschriebene Hirnläsionen, etwa nach Unfällen, können genau definierte Störungen geistiger Fähigkeiten nach sich ziehen. Läsionen bestimmter Regionen des Parietallappens führen beispielsweise zu Lese- und Schreibstörungen und Verletzungen des Frontallappens können Persönlichkeitsveränderungen, etwa das Fehlen von festen Absichten und planender Vorausschau, hervorrufen.

### Lernen, Gedächtnis und neuronale Plastizität

Der Ideenreichtum und die Kreativität, die uns zu der Veränderung unserer Umwelt befähigen, sind an die Fähigkeit des "Denkens" gebunden (vgl. Graumann, 1965; Ulmann, 1973). Im Vorgang des Denkens werden Erinnerungen aus dem Gedächtnis abgerufen, wieder verarbeitet

und neu kombiniert. Dem Gedächtnis ist ein Lernprozeß vorangestellt; es werden nicht alle Erlebnisse fest im Gedächtnis verankert, sondern nur solche, die eine gewisse Relevanz für das Individuum haben. Die Leistungen des Menschen hängen zweifelsohne mit seiner enormen Lernfähigkeit zusammen. Der Philosoph Arnold Gehlen bezeichnet den Menschen entsprechend als "Lernwesen". Es gilt als gesichert, daß die Evolution des Gehirns mit der enormen Flächenzunahme des Neocortex wesentlich zu unserer Lernfähigkeit beigetragen hat.

Wie können äußere Reize im Verlauf des Lernprozesses eine Spur im Nervensystem, ein Engramm, hinterlassen? Eine a priori-Annahme ist, daß sich im Verlauf eines Lernprozesses die Übertragungseigenschaften von Neuronen ändern. Dies kann einmal über die differentielle Regulierung von Synapseneffizienzen erfolgen (vgl. Eccles, 1977), zum anderen über die Änderungen von Membranwiderständen (Brons und Woody, 1980). Da das Nervensystem mit derartigen Veränderungen auf Umweltreize reagieren kann, spricht man auch von der Plastizität des Nervensystems. Neuronale Plastizität kann mit Hilfe elektrophysiologischer Methoden auf Einzelzellebene untersucht werden. Soll die an Einzelzellen untersuchte Plastizität ein neuronales Korrelat von Lernvorgängen - auch beim Menschen - sein, dann müssen zwei weitere a priori-Annahmen gemacht werden:

1. Es wird angenommen, daß die an Einzelzellen gewonnenen Erkenntnisse über neuronale Plastizität auf andere, nicht untersuchte Neurone übertragbar sind. Diese Annahme muß gemacht werden, da in höheren Wirbeltieren an einer Verhaltensänderung, die auf einen Lernprozeß folgt, wahrscheinlich viele Neurone beteiligt sind.

2. Die Mechanismen neuronaler Plastizität sind in der Evolution erhalten geblieben, so daß die Unterschiede zwischen dem Menschen und anderen Säugetieren klein sind - wenn sie überhaupt bestehen.

Ein endgültiger Beweis dieses neuroreduktionistischen Ansatzes steht noch aus. Bisher gibt es aber keinen Hinweis dafür, daß dieser Ansatz falsch ist.

## Der visuelle Cortex der Katze als Modellsystem

Nach dem neuroreduktionistischen Ansatz ist es also möglich, Lernvorgänge, die den Menschen in besonderem Maße auszeichnen, auf neuronale Prozesse zurückzuführen. Als ein geeignetes Modell zum Studium neuronaler Plastizität im cerebralen Cortex hat sich der visuelle Cortex der Katze bewährt. Während einer sensitiven Phase wird die Entwicklung des visuellen Cortex wesentlich von Umweltfaktoren beeinflußt. Die Gesetzmäßigkeiten nach denen sich die Funktionen des visuellen Cortex ändern, gleichen denen, die für plastische Modifikationen bei Lernvorgängen angenommen werden (Singer, 1984; Blakemore und Mitchell, 1973). Im folgenden wird zunächst auf die strukturelle und funktionelle Organisation des visuellen Cortex sowie auf seine Plastizität eingegangen (Teil I). Im Hauptteil werden die dieser Arbeit zugrunde liegenden Versuche beschrieben (Teile II und III) und schließlich in Bezug auf die Bedingungen diskutiert, die erfüllt sein müssen, um neuronale Plastizität zu ermöglichen (Teil IV).

# I. ALLGEMEINE EINLEITUNG

## 1. Struktur des visuellen Cortex

Der visuelle Cortex der Katze kann in eine Reihe cytoarchitektonisch definierter Felder unterteilt werden. In der vorliegenden Arbeit bezieht sich der Begriff "visueller Cortex" allerdings ausschließlich auf den sog. "primären visuellen Cortex", cytoarchitektonisch als "Area 17" bezeichnet (nach Brodmann, 1925; Abb. 1). Als Teil des Isocortex besteht der visuelle Cortex aus 6 Schichten. Seine spezifischen Afferenzen erhält er im wesentlichen vom Corpus geniculatum laterale (CGL), in dem die Axone der Ganglienzellen aus dem Auge enden. Die Axone der CGL-Neurone

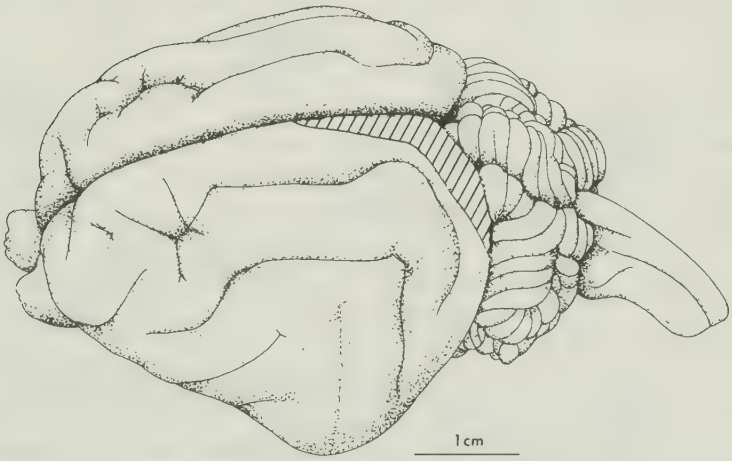



Abb. 1: Darstellung des Gehirns einer Katze. Der visuelle Cortex einer Hemisphäre ist durch die Schraffur hervorgehoben. Er setzt sich in den Interhemisphärenspalt fort. Aus: Tusa et al., 1978; verändert.

projizieren zur Schicht IV und in den oberen Teil von Schicht VI (Abb. 2, als Review: Gilbert, 1983). Die Terminalen der CGL-Neurone bilden hier in der Regel asymmetrische (Gray-Typ I), also vermutlich erregende (Uchizono, 1965) Synapsen auf Spines (Colonnier, 1968; Jones 1969; Le Vay und Gilbert, 1976; Peters und Feldmann, 1976). Die Synapsen der CGL-Neurone machen jedoch nur etwa 30% der asymmetrischen Kontakte in Schicht IV aus (Le Vay und Gilbert, 1976), die restlichen werden zum Teil von intrinsischen Verbindungen anderer Schicht-IV-Zellen, von Projektionen der Schicht-VI-Zellen (Gilbert und Wiesel, 1979) und von Claustrum-Afferenzen (Le Vay und Sherk, 1981) gebildet. Monosynaptische Erregungen vom CGL können

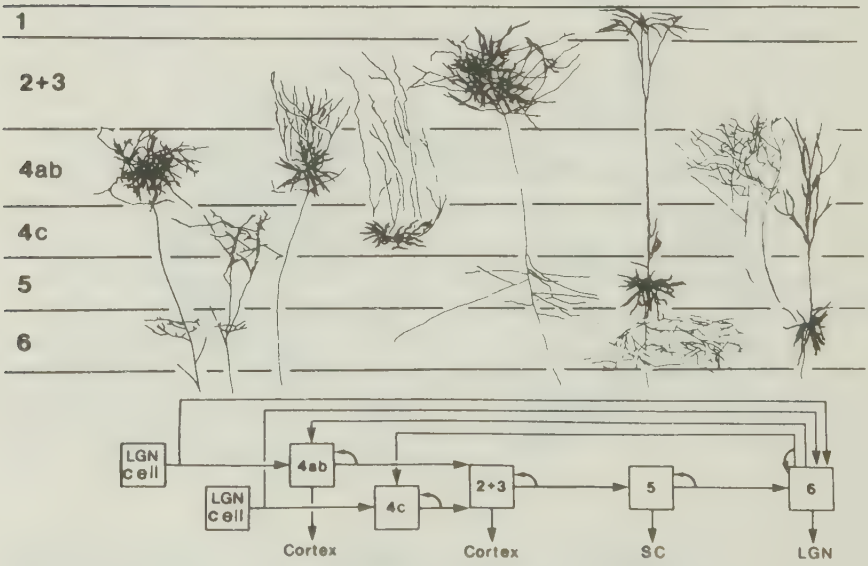



Abb. 2: Schematische Darstellung der exzitatorischen, intracortikalen Verbindungen im visuellen Cortex der Katze. Die Zahlen verweisen auf die cortikalen Laminae. Bei den Zeichnungen der Neurone sind die Dendriten etwas stärker hervorgehoben als die Axone. Aus: Gilbert, 1983; verändert.

also die mit "Dornen" besetzten Körnerzellen der Schicht IV ("spiny stellate cells") erhalten, aber auch die basalen Dendriten der Schicht-III-Pyramidenzellen sowie die apikalen Dendriten der in den infragranulären Schichten befindlichen Pyramidenzellen. In physiologischen Experimenten konnten die Evidenzen für die genannten monosynaptischen Übergänge erbracht werden (Mitzdorf und Singer 1978).

Die wesentliche exzitatorische Projektion von Schicht IV führt zu den supragranulären Schichten II und III (Gilbert und Wiesel, 1979; Martin und Whitteridge, 1984). Die Pyramidenzellen der supragranulären Schichten entsenden ihre Axone zu anderen Arealen des Neocortex (Toyama et el., 1974; Gilbert und Kelly, 1975; Lund et al. 1975), aber auch Kollateralen zur Schicht V, wo sie sich verzweigen (Gilbert und Wiesel, 1979). Die Neurone der Schicht V projizieren zum Colliculus superior (Toyama et al., 1974; Palmer und Rosenquist, 1974; Gilbert und Kelly, 1975), zum Pulvinar (Lund et al., 1975) und zur Pons (Albus und Donate-Oliver, 1977; Brodal, 1978; Gibson et al., 1978, Glickstein et al., 1980). Kollateralen dieser Schicht-V-Zellen bilden ein weit verzweigtes Netzwerk in Schicht VI (Gilbert und Wiesel, 1979). Schicht VI, die auch monosynaptische Erregung vom CGL erhält, ist für die Rückprojektion des visuellen Cortex zum Thalamus verantwortlich (Gilbert und Kelly, 1975; Lund et al., 1975) und entsendet auch Efferenzen zum Claustrum (Carey et al., 1980; Le Vay und Sherk, 1981). Kollateralen der Schicht VI-Neurone bilden eine "Feedback-Schleife" zurück zur Schicht IV, wo die Mehrheit der CGL-Afferenzen endet.

Glatte Körnerzellen ("smooth stellate cells") machen nur etwa 10% der Neurone im visuellen Cortex aus (Lund, 1981). Da ihre Axonendigungen symmetrische (Gray-Typ II) Synapsen bilden (Le Vay, 1973; Peters und Fairen, 1978), wird ihnen eine inhibitorische Wirkung zugeschrieben (Uchizono, 1965). Die glatten Körnerzellen können in eine Reihe von Subtypen unterteilt werden; für zumindest zwei Untergruppen, die Chandelier- und die Korbzellen, konnte der Nachweis erbracht werden, daß diese GABAerg sind (Peters et al., 1982; Freund et al., 1983).

## 2. Physiologie des visuellen Cortex

Die rezeptiven Felder der Neurone im CGL gleichen noch sehr den rezeptiven Feldern in der Retina, d.h. sie besitzen eine konzentrische "Zentrum/Umfeld Organisation" (Center/surround organization, als Review: Sherman und Spear, 1982). Die Erregung kann durch einen stationären Lichtpunkt erzeugt werden oder von einem durch das rezeptive Feld bewegten Lichtpunkt, wobei die Bewegungsrichtung keine Bedeutung hat. Bei einer Zelle im visuellen Cortex ist das rezeptive Feld anders organisiert. Durch das cortikale Netzwerk entstehen drei neue, wesentliche Eigenschaften, die für cortikale rezeptive Felder charakteristisch sind: die Orientierungspräferenz, die Richtungsselektivität und die Binokularität.

### Orientierungspräferenz

Neurone im visuellen Cortex der Katze reagieren bevorzugt auf bewegte, elongierte Hell-Dunkel-Kontraste (z.B. elongierte Rechtecke, "Lichtbalken"). Die Orientierung der Kontrastgrenze ist dabei ein wichtiger Parameter. Ein Lichtbalken in der bevorzugten Orientierung löst eine maximale Antwort aus, während ein Abweichen von dieser optimalen Orientierung die Antwort vermindert (Abb.3). Der Bereich von Orientierungen, über welchen noch eine Antwort ausgelöst werden kann, ist von Zelle zu Zelle unterschiedlich. Mit dem Begriff "Orientierungstuning" wird dieser Bereich angegeben. Das Orientierungstuning variiert, in Abhängigkeit von der jeweiligen Zelle, zwischen <+/-20° und +/-90° Rotation aus der optimalen Orientierung heraus. Alle Zellen, die sich in einer Kolumne senkrecht zur cortikalen Oberfläche befinden, besitzen nahezu die gleiche Orientierungspräferenz. Dies führte zu dem Konzept der "Orientierungskolumnen" (Hubel und Wiesel, 1962). Die Orientierungskolumnen konnten vor einiger Zeit auch anatomisch mit Hilfe der Autoradiographie dargestellt werden (Hubel et al., 1977,a; Albus, 1979; Singer, 1981). Wie die Orientierungspräferenz im

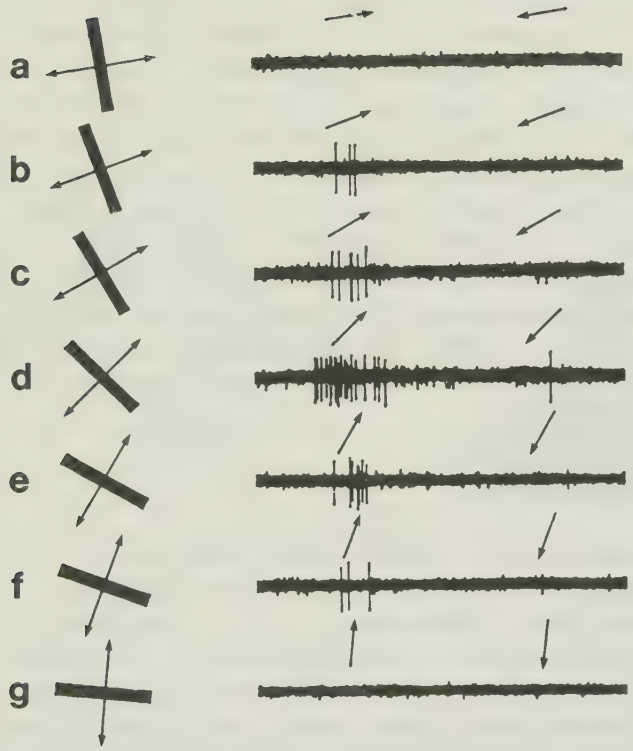



Abb. 3: Orientierungspräferenz und Richtungsselektivität eines cortikalen Neurons. Die Abbildung zeigt in der linken Kolumne schematisch die angewandten Lichtreize, als schwarze Balken dargestellt, in den entsprechenden Orientierungen. Die Pfeile geben die jeweiligen Bewegungsrichtungen, senkrecht zur Orientierung, an. Die rechte Kolumne zeigt die Ableitung von einem cortikalen Neuron. Die Spikesequenz stellt die Antwort der Zelle dar, wenn der Lichtbalken durch das rezeptive Feld bewegt wird. Die Bewegungsrichtung ist ebenfalls durch die Pfeile markiert. Die optimale Orientierung ist in (d) gezeigt - sie ruft die stärkste Antwort der Zelle hervor. Wird von dieser optimalen Orientierung abgewichen, werden die Antworten schwächer (c, b und e, f), bis schließlich keine Antwort mehr ausgelöst werden kann (a und g). Die Abbildung zeigt ferner, daß bei der optimalen Orientierung (d) die Bewegung des Stimulus in eine Richtung ("Hinbewegung") weitaus effektiver ist als die Bewegung in die andere Richtung ("Rückbewegung"). Aus: Hubel und Wiesel, 1968; verändert.

cortikalen Netzwerk generiert wird, ist noch weitgehend unbekannt. Es wird angenommen, daß bei normal aufgezogenen Tieren inhibitorische Mechanismen eine wichtige Rolle spielen. So konnte in vielen Neuronen durch die ionophoretische Applikation des GABA-Antagonisten Bikukullin die Orientierungspräferenz reduziert oder ganz aufgehoben werden (Sillito, 1975; Sillito et al., 1980,a; Tsumoto und Sato, 1985). Dieser Ansicht widersprechen jedoch neuere intrazelluläre Experimente, nach denen sowohl EPSPs als auch IPSPs ein eindeutiges Orientierungstuning aufweisen sollen (Ferster,1986). Das Orientierungstuning der IPSPs zeigte dabei den gleichen Verlauf wie das Tuning der EPSPs; die IPSPs wurden mit zunehmender Rotation eines Stimulus aus der optimalen Orientierung heraus kleiner.

## Richtungsselektivität

Die Neurone des visuellen Cortex können auf die Hin- und Rückbewegung eines visuellen Stimulus gleich gut antworten oder eine Bewegungsrichtung bevorzugen. Die Bevorzugung einer Bewegungsrichtung wird als Richtungsselektivität bezeichnet (Abb. 3). Die neuronalen Verarbeitungsmechanismen, welche der Richtungsselektivität zugrunde liegen, sind noch nicht bekannt. Auch hier gibt es Hinweise für eine Beteiligung der Inhibition bei der Reduktion der Antworten auf suboptimale Bewegungsrichtungen (Sillito, 1975; Ganz, 1984).

## Binokularität

Während die Neurone des CGL noch ausschließlich monokular sind, d.h. entweder nur durch Reizung des rechten oder linken Auges erregt werden, ist der visuelle Cortex die erste Station binokularer Konvergenz. Hier finden sich also, neben monokularen Zellen, Neurone, die sowohl durch Stimulation des einen als auch des anderen Auges erregt werden können. Bestimmt man für eine größere Zahl dieser Zellen, wie gut sie sich vom rechten beziehungsweise linken

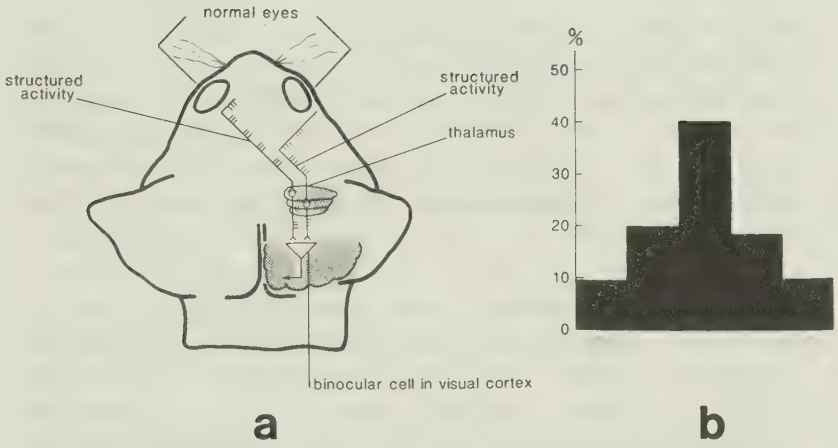



Abb. 4: Okulardominanzverteilung bei jungen, normal aufgezogenen Katzen. In (a) sind schematisch die Afferenzen zum visuellen Cortex und ihre Aktivität dargestellt. Durch die Konturen in der Umwelt werden die sensorischen Zellen in der Retina erregt. Dies führt zu hochfrequenten Spike-Sequenzen in den retinalen Ganglienzellen und nach der Umschaltung im CGL auch in den Genikulatum-Neuronen. Diese durch äußere Reize induzierte Aktivität wird als "strukturierte Aktivität" bezeichnet. Strukturierte Aktivität in den Afferenzen vom rechten und linken Auge führt zu einer binokularen, symmetrischen Okulardominanzverteilung (b). Aus der linken Kolumne ist dabei der Prozentsatz der Neurone ersichtlich, die nur auf Stimulation des einen (z.B. des linken), aus der rechten Kolumne, die nur auf Stimulation des anderen (z.B. des rechten) Auges reagieren. Die mittlere Kolumne spiegelt den Prozentsatz derjenigen Neurone wieder, die sich von beiden Augen in gleicher Weise erregen lassen. Die beiden verbleibenden Kolumnen repräsentieren diejenigen binokularen Neurone, die eine deutliche Präferenz für ein Auge besitzen. Die Kreise unter dem Histogramm symbolisieren offene Augen (nach Singer, 1985,c; verändert).

Auge erregen lassen, so ergibt sich eine charakteristische Verteilung, das sog. "Okulardominanz-Histogramm" (Abb. 4). Bei normal aufgezogenen Katzen überwiegen binokulare Neurone und die Okulardominanzverteilung ist relativ symmetrisch (als Review: Singer, 1985,c).

Monokulare und binokulare Neurone gibt es in allen Schichten des visuellen Cortex, wobei die monokularen Neurone gehäuft in Schicht IV auftreten. Sie bilden hier "Cluster" von Zellen, die abwechselnd von Afferenzen des rechten und linken Auges innerviert werden. Diese, auf die Schicht IV beschränkten "Okulardominanzkolumnen" konnten mit autoradiographischen Methoden nachgewiesen werden (Wiesel et al., 1974; als Review: Hubel, 1982). Sillito et al. (1980,b) konnten in 19 von 42 untersuchten Zellen durch ionophoretische Applikation des GABA-Antagonisten Bikukullin kurzfristige und reversible Änderungen in der Okulardominanz hervorrufen. Daraus folgt, daß möglicherweise inhibitorische Einflüsse eine Rolle bei der Okulardominanz spielen. Die Änderungen in der Okulardominanz waren auf die Dauer der Bikukullin-Wirkung beschränkt und oft mit einem Anstieg der Antworten sowohl vom dominanten als auch vom nicht dominanten Auge verbunden.

## Simple und komplexe Zellen

Bei ihren Untersuchungen zur Struktur rezeptiver Felder im visuellen Cortex der Katze fanden Hubel und Wiesel (1962) zwei Klassen von Zellen, die sich trotz vieler Gemeinsamkeiten in ihrer Physiologie unterschieden und verschiedene Grade der Komplexität aufwiesen. Sie bezeichneten sie als "simple Zellen" und als "komplexe Zellen". Folgende Kriterien können zur Unterscheidung herangezogen werden (nach Hubel und Wiesel, 1962; Sherman und Spear, 1982; Heggelund 1981,a; Heggelund 1981,b; Henry, 1977):

- An- und Ausschalten eines stationären Lichtreizes führt bei simplen Zellen entweder zu einer reinen "An"-Antwort oder zu

einer "Aus"-Antwort. Das rezeptive Feld von simplen Zellen hat also voneinander getrennte "An"- und "Aus"-Zonen. Komplexe Zellen geben bei einer derartigen Stimulation in der Regel gemischte "An"- und "Aus"-Antworten, sie besitzen also überlappende "An"- und "Aus"-Regionen.

- Bei simplen Zellen kann die Antwort auf einen bewegten Stimulus nach der Analyse des rezeptiven Feldes mit stationären Reizen meistens vorhergesagt werden, bei komplexen Zellen nicht.

- Simple Zellen zeigen in der Regel mehr räumliche Summation als komplexe Zellen.

- Die rezeptiven Felder komplexer Zellen sind an derselben Stelle im Gesichtsfeld größer als die rezeptiven Felder von simplen Zellen.

- Komplexe Zellen haben oft eine höhere Spontanaktivität und ein breiteres Orientierungstuning als simple Zellen.

Ausgehend von dieser "klassischen" Einteilung in simple und komplexe Zellen (Hubel und Wiesel, 1962) sind später noch weitere Klassifizierungsmöglichkeiten vorgeschlagen worden, die auf noch detaillierteren Analysen des rezeptiven Feldes beruhen (vgl. Orban, 1984).

## 3. Plastizität im visuellen Cortex

Mit dem Begriff "neuronale Plastizität" werden häufig ganz unterschiedliche Phänomene beschrieben, die von der embryologischen Entwicklung und Cytodifferenzierung bis hin zur neuronalen Speicherung von kompletten Lerninhalten reichen. In der vorliegenden Arbeit werden unter "neuronaler Plastizität" erfahrungsabhängige Modifikationen in einem neuronalen Netzwerk verstanden, meßbar als Änderungen in den Antworteigenschaften einzelner Neurone.

Mit einem teleologischen Argument soll belegt werden, warum die erfahrungsabhängige Selbstorganisation eine notwendige Voraussetzung für die Entwicklung normaler Sehfunktionen sein muß (vgl. Singer, 1985 a,b). Es gibt ungefähr zehn Milliarden ($10^{10}$) Nervenzellen in unserem Gehirn; jedes Neuron unterhält über etwa zehntausend ($10^4$) Synapsen Kontakt zu anderen Neuronen (Hucho, 1977). Dies ergibt ein Netzwerk mit ungefähr hundert Billionen ($10^{14}$) synaptischen Verknüpfungen. Unsere Chromosomen enthalten aber nur ca. eine Million ($10^6$) Gene. Schon aus dem Vergleich dieser Werte ergibt sich, daß eine präzise Verschaltung im Gehirn nicht genetisch determiniert sein kann (Changeux und Danchin, 1976). Eine präzise Verschaltung ist aber notwendig, wenn beispielsweise binokulare Sehrindenneurone zwei exakt korrespondierende rezeptive Felder, eines in jedem Auge, besitzen sollen. Variablen wie die Größe der Augen, Position der Augen in der Orbita und der interokulare Abstand sind nicht zu antizipieren. Eine Lösung dieses Spezifikationsproblems kann darin bestehen, Afferenzen, die von korrespondierenden retinalen Orten kommen, nach funktionellen Kriterien zu identifizieren (vgl. Singer 1985, a, b). Definitionsgemäß entsprechen jene Netzhautbereiche einander, die beim beidäugigen Fixieren eines Objektes identische Signale aus der Sehwelt empfangen. Es würde also genügen, nur diejenigen Verbindungen zu gemeinsamen Zielneuronen im visuellen Cortex zu festigen, die sich in ihrem Aktivierungsmuster ähneln und Verbindungen, deren Aktivitätsmuster davon verschieden ist, zu schwächen.

## Modifikationen in der Okulardominanz

Kurz nach der Geburt sind die meisten Neurone im visuellen Cortex der Katze binokular, können also von beiden Augen aus erregt werden (Hubel und Wiesel, 1963). Wenn die Tiere in normaler visueller Umgebung aufwachsen, ändert sich daran wenig (Abb. 4). Werden jedoch inkongruente Bilder auf den beiden Netzhäuten erzeugt, wie sie beim Schielen (Hubel und Wiesel, 1965) oder bei der Rotation der

Retinakoordinaten (Blakemore et al., 1975) auftreten, so kommt es zum Verlust binokularer Neurone. Die Sehrindenneurone teilen sich in zwei, etwa gleichgroße Gruppen auf, von denen die eine ausschließlich durch das ipsilaterale und die andere ausschließlich durch das kontralaterale Auge erregt wird. Eine andere Veränderung in der Okulardominanzverteilung ergibt sich auch, wenn ein Auge für einige Zeit, z.B. für 1 - 2 Wochen, durch eine chirurgische Naht der Augenlider verschlossen wird (Abb. 5; Wiesel und Hubel, 1963,a). Ein

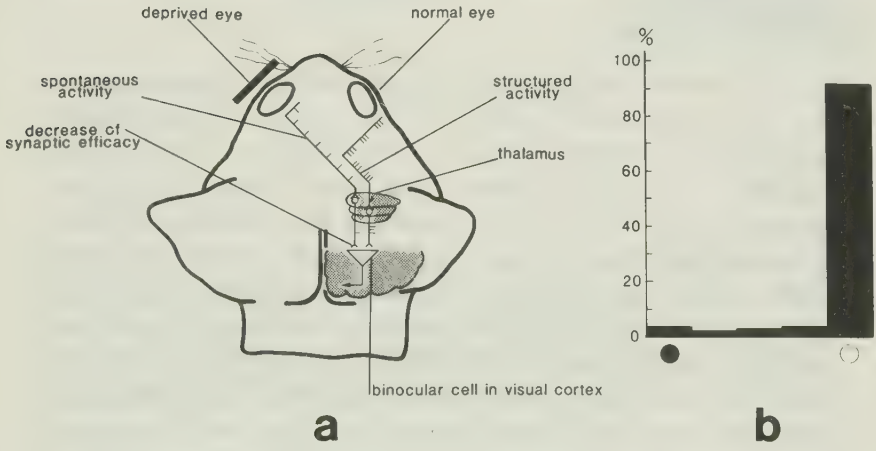



Abb. 5: Okulardominanzverteilung einer monokular deprivierten Katze. In (a) werden schematisch die Aktivitäten der afferenten Bahnen dargestellt. Die Afferenzen, die vom normalen Auge zum Cortex projizieren, leiten strukturierte Aktivität weiter, die Afferenzen vom deprivierten Auge lediglich durch Helligkeitsunterschiede modulierte Spontanaktivität. Dies führt zu einer Reduktion synaptischer Effizienzen der vom deprivierten Auge kommenden Afferenzen. Diese Verschlechterung in der synaptischen Übertragung äußert sich als Verschiebung der Okulardominanzen (b). Die überwiegende Mehrzahl der Neurone ist nur noch vom offenen Auge erregbar. Symbole: O: offenes Auge, ●: geschlossenes Auge. Verändert aus: Singer, 1985,c).

derartiger Eingriff wird als "monokulare Deprivation" bezeichnet. Die Zellen im visuellen Cortex verlieren dabei die Fähigkeit, auf das verschlossene Auge zu reagieren. Die Verschiebung der okulären Dominanz kann nicht mit Veränderungen in der Retina begründet werden, da die Netzhaut durch die Deprivation nicht beeinflußt wird (Wiesel und Hubel, 1963,b; Sherman und Stone, 1973). Obwohl die CGL-Neurone, die vom deprivierten Auge innerviert werden, schrumpfen (Wiesel und Hubel, 1963,b; Garey and Blakemore, 1977), ist ihre Physiologie weitestgehend normal (Wiesel und Hubel, 1963,b; Eysel and Gaedt, 1971; Sherman und Sanderson, 1972; Hamasaki et al., 1972). Die im Cortex beobachteten Effekte lassen sich also nicht auf eine reduzierte Transmission in vorgeschalteten Zentren zurückführen.

Aus zwei Beobachtungen läßt sich schließen, daß die Veränderungen im visuellen Cortex mehr sind als ein durch "Nicht-Gebrauch" verursachtes Ruhigstellen oder Degenerieren von "deprivierten Synapsen". Sie sind vielmehr die Folge einer funktionellen Reorganisation. Zum einen würde man nach dem "Ruhigstellen" eine geringere Anzahl visuell stimulierbarer Neurone und einen wesentlich erhöhten Anteil sehr schlecht reagierender Neurone erwarten. Dies ist aber nicht der Fall. Zum anderen müßte das Abkoppeln von neuronalen Verbindungen, wenn der "Nicht-Gebrauch" der wesentliche Trigger zur Abkopplung ist, auch bei binokularer Deprivation zu beobachten sein und zu einem visuell fast nicht mehr erregbaren Cortex führen. Die Erregbarkeit und die Okulardominanzverteilung wird jedoch durch binokulare Deprivation kaum beeinträchtigt (Abb. 6). Daraus folgt, daß die Abkopplung der "deprivierten Synapsen" nicht allein durch die verminderte Aktivität in diesen afferenten Bahnen zu erklären ist. Vielmehr muß man einen aktiven Prozeß annehmen, ein Signal, welches von den durch strukturierte Aktivität erregten Synapsen ausgeht und die Effektivität der weniger aktiven Synapsen herabsetzt. Es handelt sich bei der neuronalen Plastizität im visuellen Cortex also um einen kompetitiven Mechanismus.

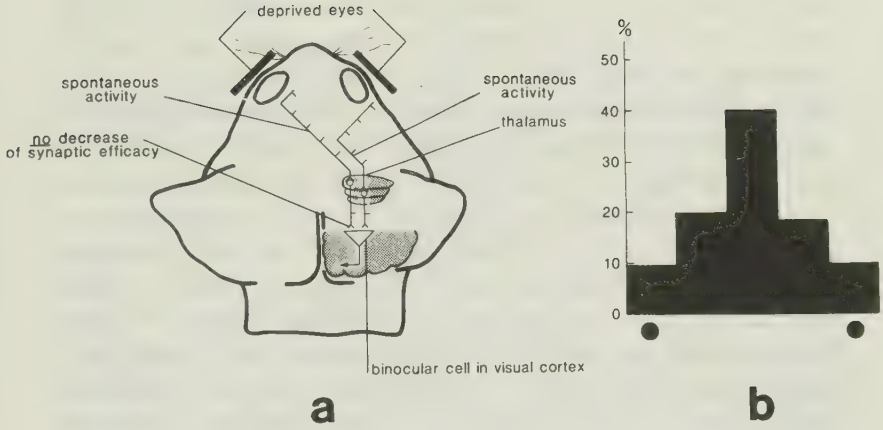



Abb. 6: Okulardominanzverteilung einer binokular deprivierten Katze. Die Aktivität der zum visuellen Cortex führenden Afferenzen, durch Helligkeitsunterschiede modulierte Spontanaktivität, ist in (a) schematisch angedeutet. Die resultierende Okulardominanzverteilung ist in (b) dargestellt. Sie unterscheidet sich nicht von einer normalen Okulardominanzverteilung (vgl. mit Fig. 4). Symbole: ●: depriviertes Auge. Verändert aus: Singer 1985,c.

Die Effekte der monokularen Deprivation sind schon nach Stunden nachweisbar (Mioche und Singer, in Vorbereitung; Singer und Rauschecker, 1982; Movshon und Dürsteler, 1977; Olson und Freeman, 1975). Diese kurzen Zeitkonstanten sind mit physischer Entkopplung von Verbindungen vermutlich nicht kompatibel. Dafür sprechen auch die "Reverse-Suture" Experimente. Bei diesen Untersuchungen wird zunächst für eine gewisse Zeit monokular depriviert. Dabei kommt es zu einer Verschiebung der Okulardominanz zum offenen Auge hin. Dann verschließt man das offene Auge und öffnet das deprivierte. In einem

bestimmten Zeitraum gewinnt das zuvor deprivierte und nun offene Auge seinen Einfluß zurück, es kommt zu einer "Rückverschiebung" der Okulardominanzverteilung zum wieder geöffneten Auge. Die Erhöhung der Effektivität der zuvor "deprivierten" neuronalen Verbindungen erfolgt wiederum so schnell (Movshon, 1976; Blakemore und van Sluyters, 1974; Mioche und Singer, in Vorbereitung), daß selektive Wachstumsprozesse kaum dafür verantwortlich sein können (vgl. Singer 1985,b). Ferner konnte gezeigt werden, daß nach einer monokularen Deprivation einige Neurone, die zunächst nicht durch Stimulation des deprivierten Auges erregt werden, nach einer intravenösen Injektion von Bikukullin durchaus noch in der Lage sind, auf visuelle Reize zu antworten (Duffy et al., 1976). Dies ist nur erklärbar, wenn exzitatorische Afferenzen vom nicht-dominanten Auge erhalten bleiben. Die durch die monokulare Deprivation in ihrer Effizienz eingeschränkten neuronalen Verbindungen scheinen also zunächst noch physisch präsent zu sein. Allerdings ist nach länger dauernden Deprivationen (12-24 Monate) die Redistribution erregender Terminalen wohl der wesentlichere Faktor, der für die Effekte der monokularen Deprivation verantwortlich ist (Sillito et al., 1981). Nach derartigen längeren Deprivationen sind auch morphologische Veränderungen nachweisbar, beispielsweise die Reduktion der Okulardominanzbänder im visuellen Cortex (Hubel et al., 1977,b).

Die hier aufgeführten Beobachtungen zur neuronalen Plastizität im visuellen Cortex sind nur in Jungtieren während einer sog. "kritischen" oder "sensiblen Phase" möglich. Wird beispielsweise eine erwachsene Katze monokular depriviert, so bleibt die Okulardominanzverteilung normal. Die kritische Phase beginnt etwa in der 3. Woche postnatal und erreicht ihren Höhepunkt in 4 Wochen alten Tieren (Hubel und Wiesel, 1970; Olson und Freeman, 1980). Die Suszeptibilität bleibt bis Ende der 6. Woche hoch und nimmt dann bis zur 12. Woche langsam ab. Der visuelle Cortex verliert also mit zunehmendem Alter an Plastizität. Die die kritische Phase limitierenden Faktoren sind noch unbekannt. Man weiß aber, daß der Beginn der kritischen Phase durch Umwelteinflüsse getriggert wird. Werden junge Katzen im Dunkeln aufgezogen, so verlängert sich ihre

sensible Phase für funktionelle Veränderungen (Cynader und Mitchell, 1980; Mower et al., 1981; Cynader, 1983). Kurzzeitige Exposition im Licht induziert die kritische Phase, die dann nach einem festen, internen Zeitplan abläuft (Mower et al., 1983; Cynader, 1983; Mower und Christen, 1985).

Viele der hier bei der Plastizität der Okulardominanz angesprochenen Punkte lassen sich auf die Plastizität der Orientierungspräferenz und Richtungsselektivität übertragen.

Modifikationen in der Orientierungspräferenz

Die kritische Phase für die Entwicklung der Orientierungsselektivität verläuft ungefähr parallel zur sensitiven Phase der Okulardominanz (Blakemore und Mitchell, 1973). Bereits vor Beginn der kritischen Phase zeigen 40% der Neurone im visuellen Cortex eine Präferenz für bestimmte Orientierungen (Braastad und Heggelund, 1985). Dieser Anteil der orientierungsselektiven Neurone steigt jedoch innerhalb weniger Wochen auf über 90% (Braastad und Heggelund, 1985). Es wird angenommen, daß sich Orientierungspräferenzen prinzipiell auch ohne visuelle Erfahrungen entwickeln können (Braastad und Heggelund, 1985), jedoch erhöht visuelle Erfahrung den Anteil von orientierungsselektiven Zellen mit einem engen Tuning wesentlich (Blakemore und van Sluyters, 1975). Der Einfluß der Umwelt geht besonders aus Experimenten hervor, bei denen die visuelle Erfahrung von Katzen während der kritischen Phase auf einen engen Bereich von Orientierungen beschränkt wurde (Blakemore und Cooper, 1970; Hirsch und Spinelli; 1970; Singer, 1976). Die Mehrheit der cortikalen Neurone erwarb eine Präferenz für die erfahrenen Orientierungen. Die Anpassung an diese Orientierungen erfolgt innerhalb weniger Stunden (Abb. 7; Blakemore und Mitchell, 1973; Tretter et al., 1975; Buisseret et al., 1978) und ist daher wahrscheinlich weder mit physischem Abbau noch mit selektivem Wachstum zellulärer Fortsätze vereinbar. Wie bei der Plastizität der Okulardominanz muß man auch hier von einer aktiven, funktionellen

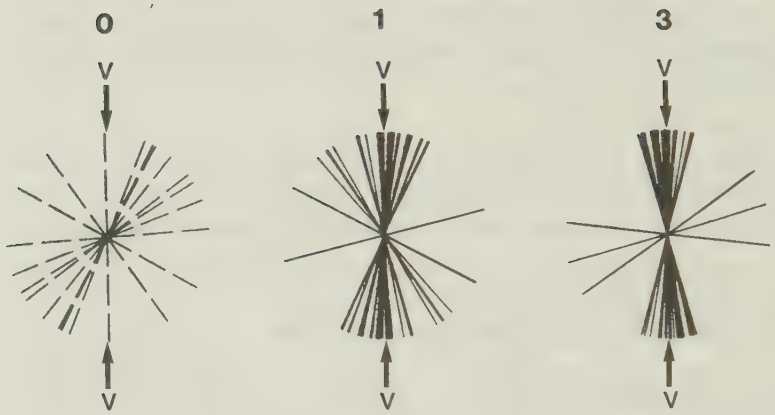



Abb. 7: Änderung der Orientierungspräferenz cortikaler Neurone durch Aufzucht von jungen Katzen in einer Umgebung aus vertikalen Streifen. Jede Linie repräsentiert die optimale Orientierung für ein cortikales Neuron vor der Aufzucht (0), nach 1 Stunde Exposition (1) und nach 3 Stunden Exposition (3) in der selektiven Umgebung. Die unterbrochenen Linien bei "0" sollen andeuten, daß die Neurone zwar eine Orientierungspräferenz besaßen, jedoch ein sehr breites Tuning aufwiesen, v: vertikale Orientierung. Aus: Blakemore und Mitchell, 1973; verändert.

Reorganisation des visuellen Cortex, statt von einer einfachen Degeneration nicht-aktiver Zellen, ausgehen. Es werden weder "ruhige" Regionen im Cortex gefunden, die nach "Stillegung" ganzer Orientierungskolumnen zu erwarten wären (Blakemore und Cooper, 1970; Blakemore und Mitchell, 1973), noch ergeben sich histologisch Anzeichen für Degeneration (Blakemore und Mitchell, 1973).

Die Anpassung an eine vorgegebene Orientierung, also die Entwicklung einer neuen Orientierungspräferenz, geschieht offensichtlich immer auf Kosten der alten Orientierungspräferenz. Dies läßt auf einen kompetitiven Mechanismus schließen (Rauschecker, 1982, 1983).

Modifikationen in der Richtungsselektivität

Die Entwicklung der Richtungsselektivität cortikaler rezeptiver Felder hängt ebenfalls von visueller Erfahrung ab (Cynader und Chernenko, 1976) und ist somit durch selektive Exposition modifizierbar. Werden junge, binokular deprivierte oder dunkel aufgezogene Katzen für einige Stunden in eine Trommel gesetzt, die nur vertikale Streifen besitzt und sich ausschließlich in eine Richtung dreht, so bevorzugen die Neurone im visuellen Cortex sowohl die erfahrene Orientierung von Konturen als auch die erfahrene Bewegungsrichtung (Tretter et al., 1975). Die Aufzucht junger Katzen in stroboskopischem Licht führt zwar zur Ausbildung von Orientierungspräferenzen, jedoch zu keinen Richtungsselektivitäten (Cynader und Chernenko, 1976). Bei der Entwicklung der Richtungsselektivität scheinen also Prozesse abzulaufen, die die Erfahrung einer Bewegungsrichtung voraussetzen, um die Antworten auf andere Bewegungsrichtungen zu unterdrücken. Dies läßt ebenfalls wieder auf einen kompetitiven Mechanismus und auf eine aktive Reorganisation schließen.

Die kritische Phase für die Entwicklung der Richtungsselektivität beginnt offensichtlich früher und endet früher als die kritische Phase der Okulardominanz und die der Orientierungspräferenz (Berman und Daw, 1977; Daw et al., 1978). Dies geht insbesondere aus Experimenten hervor, bei denen junge Katzen vom Zeitpunkt des Augenöffnens an bis zur 5. Woche postnatal monokular depriviert wurden. Während dieser Zeit wurden sie in einer Umgebung aufgezogen, die nur Bewegungssehen einer Richtung erlaubte (Daw et al., 1978). Von der 5. Woche an wurde das deprivierte Auge geöffnet und das zuvor offene Auge verschlossen. Die Muster, die nun angeboten wurden, bewegten sich genau entgegengesetzt zu den zuerst erfahrenen. Am Ende der 12. postnatalen Woche wurden die meisten Zellen durch das zuletzt geöffnete Auge erregt, bevorzugten aber ihre zuerst erfahrene Bewegungsrichtung. Daraus geht hervor, daß die kritische Phase für die Entwicklung der Richtungsselektivität früher abläuft als die sensible Phase der Okulardominanz.

Seit einigen Jahren wird versucht, die Randbedingungen, unter welchen neuronale Plastizität noch auftreten kann, näher zu charakterisieren. Dadurch sollen Erkentnisse über die zellulären Mechanismen neuronaler Plastizität gewonnen werden. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Aufklärung der zellulären Mechanismen leisten.

## 4. Zusammenfassung

Die rezeptiven Felder der Sehrindenzellen der Katze weisen drei Eigenschaften auf, die auf der Integrationsebene der Retina und des CGL noch nicht verwirklicht sind: die Binokularität, die Orientierungspräferenz und die Richtungsselektivität:

- Okularität: es wird zwischen 5 Okulardominanzgruppen unterschieden; die Einteilung einer Zelle in die eine oder andere Gruppe hängt davon ab, ob die Zelle auf Stimulation beider Augen gleich gut antwortet, ein Auge bevorzugt oder ausschließlich auf Stimulation des rechten oder linken Auges antwortet;

- Orientierungspräferenz: die besten Reize zur Erregung cortikaler Neurone im visuellen Cortex sind bewegte, elongierte Konturen, z.B. "Lichtbalken"; die Neurone bevorzugen in der Regel eine bestimmte Orientierung, z.B. einen horizontalen, vertikalen oder schrägen Lichtbalken, je nach Orientierungspräferenz;

- die Richtungsselektivität: mit ihr bezeichnet man die Fähigkeit einer Zelle, besser auf die "Hinbewegung" oder die "Rückbewegung" einer orientierten Kontur zu antworten.

Diese 3 Eigenschaften cortikaler rezeptiver Felder unterliegen in besonderem Maße erfahrungsabhängigen Modifikationen. Dabei gilt:

- man muß eine Reorganisation im visuellen Cortex annehmen;
- es handelt sich um einen kompetitiven Mechanismus;
- die aktivitätsabhängigen Modifikationen sind nur während einer "kritischen Phase" früher postnataler Entwicklung möglich.

Die vielen Gemeinsamkeiten legen nahe, daß für die Plastizität von Okulardominanz, Orientierungspräferenz und Richtungsselektivität die gleichen zellulären Mechanismen verantwortlich sind. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Aufklärung dieser zellulären Mechanismen leisten.

## II. SCHWELLENABHÄNGIGKEIT NEURONALER PLASTIZITÄT IM VISUELLEN CORTEX DER KATZE

### 1. Einleitung

Monokulare Deprivation bewirkt eine Verschiebung der Okulardominanzverteilung zum offenen Auge hin (Wiesel und Hubel, 1963,a). Die zellulären Mechanismen, die zu der funktionellen Abkopplung des deprivierten Auges führen, sind noch weitgehend unbekannt. Jedoch konnten einige Randbedingungen identifiziert werden, die erfüllt sein müssen, um erfahrungsabhängige Modifikationen zu ermöglichen. Eine wesentliche Grundvoraussetzung ist die Aktivierung des postsynaptischen Neurons. Dies geht aus Experimenten hervor, in welchen ein Auge depriviert wurde, während das andere nur Konturen einer ganz bestimmten Orientierung sehen konnte (Rauschecker und Singer, 1979). In diesem Fall erfolgen differentielle Veränderungen in der synaptischen Effizienz nur in Verbindungen zu den cortikalen Zellen, deren Orientierungspräferenz den gesehenen Orientierungen entspricht, die also auf die erfahrenen Konturen reagieren können. An diesen Zellen erhöht sich die Effizienz der Afferenzen vom offenen Auge, während die der Afferenzen vom geschlossenen Auge abnimmt. Diese Neurone werden also monokular und nur noch vom offenen Auge aus erregbar. Alle anderen Zellen aber, die andere Orientierungspräferenzen entwickelt haben und daher nicht auf die Stimulation des offenen Auges reagieren, bleiben mit dem geschlossenen Auge verbunden.

Aufgrund dieser Ergebnisse und der Resultate aus verwandten Experimenten (Rauschecker und Singer, 1981; Cynader und Mitchell, 1977) wurde ein Modell formuliert, welches die plastischen Modifikationen in Beziehung zur Aktivität setzt (Singer 1985 a,b). Die Regeln, die in diesem Modell für erfahrungsabhängige Veränderungen der Erregungsübertragung aufgestellt werden, ähneln den von D.O.Hebb vorgeschlagenen (Hebb, 1949) und sind in Tabelle I zusammengefaßt. Die Richtung einer Veränderung in der

**Rules for the modification of excitatory transmission**

| | Rule 1 | Rule 2 | Rule 3 | Rule 4 |
|---|---|---|---|---|
| state of A | + | − | + | − |
| state of C | + | + | − | − |
| state of E | ↑ | ↓ | ↔ | ↔ |

A = excitatory afferent

E = efficacy of exitatory transmission

C = postsynaptic neuron

\+ = active

− = inactive

↑ = increased

↓ = decreased

↔ = no change

Tab. I: Regeln für die aktivitätsabhängigen Modifikationen synaptischer Übertragung; entnommen aus Singer, 1985,a, mit freundlicher Genehmigung des Verfassers.

Erregungsübertragung soll danach von der Korrelation zwischen prä- und postsynaptischer Aktivität abhängen. Sind die präsynaptischen Afferenzen und die postsynaptische Zelle zeitgleich aktiv, so kommt es zu einer Steigerung in der Effizienz der Erregungsübertragung. Dies sollte in der frühen Ontogenese einer Konsolidierung neuronaler Verbindungen entsprechen. Ist jedoch die präsynaptische Afferenz inaktiv, während das nachgeschaltete Neuron durch andere neuronale Verbindungen erregt wird, so kommt es zu einer Reduktion in der Effizienz der Erregungsübertragung bei der inaktiven Verbindung. Dies kann schließlich zu einer vollkommenen funktionellen Abkopplung ineffizienter Afferenzen führen. Wenn die postsynaptische Zelle inaktiv ist, so sollen differentielle Veränderungen in der Wirksamkeit neuronaler Verbindungen ausbleiben, unabhängig davon, wie stark oder schwach die Erregung der Afferenzen ist.

Nach diesen Regeln lassen sich sowohl assoziative als auch kompetitive Interaktionen voraussagen. Sind verschiedene Afferenzen gleichzeitig aktiv und führt diese Aktivität zu einer Erregung des postsynaptischen Neurons, so kommt es zu einem kooperativen Effekt und die Afferenzen begünstigen gegenseitig ihre Konsolidierung. Sind die Afferenzen hingegen nicht gleichzeitig aktiv, so führt dies zu kompetitiven Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Afferenzen. Es verbessern dann jene Afferenzen ihre Effizienz auf Kosten der jeweils anderen, die in der Lage sind, das nachgeschaltete Neuron in ausreichender Weise zu erregen.

Die Regeln sagen korrekt voraus, daß insuffiziente Afferenzen in einer kompetitiven Wechselwirkung abgekoppelt werden, lassen jedoch die Frage unbeantwortet, ob die Aktivität dieser Afferenzen beim Abkopplungsprozeß eine Rolle spielt oder nicht. Deprivation, hervorgerufen durch eine chirurgische Naht an den Augenlidern, verhindert zwar retinale Antworten auf Konturen und damit auch die "strukturierte" Aktivität fast aller Zellen im Cortex (Spear et al.,1978), sie verhindert jedoch weder die in den visuellen Afferenzen relativ hohe Spontanaktivität noch die Antworten der Ganglienzellen auf diffuse Helligkeitsschwankungen. Diese durch diffuse Lichtschwankungen induzierte Aktivität, die nicht ausreicht, cortikale Neurone adäquat zu treiben, wird als "unstrukturierte" Aktivität bezeichnet. Im Gegensatz dazu steht die durch Konturen ausgelöste "strukturierte" Aktivität, welche zu cortikalen Antworten führt.

Es gibt verschiedene Hinweise für eine funktionelle Bedeutung von unstrukturierter Aktivität. Werden junge Katzen in vollkommener Dunkelheit aufgezogen, so verlängert sich ihre kritische Phase (Mower et al., 1981). Dies ist nicht der Fall, wenn die Deprivation durch eine chirurgische Naht der Augenlider erreicht wurde. Hier scheint also unstrukturierte Aktivität den Ablauf der kritischen Phase zu triggern, während Spontanaktivität alleine dazu nicht ausreicht. Weiter führt binokulare Deprivation über einen längeren Zeitraum hinweg zu einer Reduktion binokularer Neurone, Dunkelaufzucht hingegen nicht (Mower et al., 1981). Auch hier scheint also die unstrukturierte Aktivität längerfristig die

Binokularität zu beeinflussen, während Spontanaktivität keinen Effekt hat. Es gibt sogar Evidenzen für eine Rolle der Spontanaktivität alleine. In früheren Stadien der Entwicklung scheint sie die Segregation in die Okulardominanzkolumnen zu bewirken (Stryker und Harris, 1986). Werden zwei-Wochen alte Katzen im Dunkeln aufgezogen, kann es zu einer Segregation in Okulardominanzkolumnen kommen, nicht jedoch, wenn beide Augen mit Tetrodotoxin (TTX, blockiert spannungsabhängige Natrium-Kanäle und damit Aktionspotentiale, siehe Narahashi, 1975) inaktiviert werden.

Theoretisch ergeben sich bei der monokularen Deprivation folgende Möglichkeiten der Beeinflussung durch unstrukturierte Aktivität:

1. Auch unstrukturierte Aktivität hat eine erhaltende Funktion für neuronale Verbindungen. Würde man einer Gruppe von monokular deprivierten Tieren eine Gruppe gegenüberstellen, bei der ein Auge mit TTX vollkommen inaktiviert ist, so müßte die Verschiebung in der Okulardominanz bei den mit TTX behandelten Tieren schneller erfolgen, da der erhaltende Einfluß der Spontan- und unstrukturierten Aktivität fehlt. Bei Tieren, bei denen in ein Auge TTX injiziert und das andere depriviert wird, müßte eine Verschiebung im Okulardominanzhistogramm zum deprivierten Auge erfolgen.

2. Unstrukturierte Aktivität fördert die Abkopplung neuronaler Verbindungen. In diesem Fall müßte die Verschiebung der Okulardominanz bei monokular deprivierten Tieren schneller erfolgen als bei monokular inaktivierten. Bei binokular behandelten Tieren (ein Auge inaktiviert, das andere depriviert) müßte sich in der Okulardominanzverteilung eine Verschiebung zum inaktivierten Auge ergeben.

3. Unstrukturierte Aktivität hat keinen Einfluß auf die Plastizität neuronaler Verbindungen. Hierbei müßte die Okulardominanzverschiebung bei monokular inaktivierten und monokular deprivierten Tieren identisch sein. Auch bei den binokular behandelten Tieren dürfte keine Verschiebung in der Okulardominanzverteilung auftreten.

Um zwischen diesen 3 Möglichkeiten entscheiden zu können, wurde in einer ersten Serie von Experimenten ein Auge mit TTX für eine Woche inaktiviert, während das andere offen blieb (MI, Abb. 8a). Die Kontrolltiere wurden dem gleichen Wurf entnommen und monokular depriviert (MD, Abb. 8a). Die Versuche wurden durch eine zweite Serie von Experimenten ergänzt, in denen ein Auge mit TTX inaktiviert und das andere durch eine Lidnaht verschlossen wurde (MI-MD, Abb. 8b).

## 2. Material und Methoden

### Tiere und Präparation

Für die Untersuchung standen 17 Katzen (Felis catus forma domestica) in der kritischen Phase sowie eine erwachsene Katze zur Verfügung. Alle Katzen stammten aus der hauseigenen Zucht. In der ersten Serie von Experimenten wurde bei 7 Katzen in ein Auge TTX injiziert. Das TTX (Sigma T6254) wurde mit steriler, physiologischer Kochsalzlösung zu einer 5 mM Lösung verdünnt. Um die Injektion durchführen zu können, wurden die Katzen zunächst mit Ketamin-Hydrochlorid (25 mg/kg) anästhesiert. Dann wurde lateral vom Auge ein kleiner Einschnitt vorgenommen und die Konjunktiva freigelegt. Kurz hinter der Ora serrata wurde die Sklera mit einer dünnen, sterilen Nadel durchstoßen und, falls keine Blutung auftrat, die sterile Spitze einer 5 µl- oder 10 µl-Hamilton-Spritze in den Glaskörper eingeführt. Die Position der Spitze konnte ophthalmoskopisch kontrolliert werden. Wenn sie sich ungefähr in der Mitte des Glaskörpers befand, wurde zwischen 1,2 und 1,7 µl TTX injiziert.

Bei der ersten Injektion waren die jungen Katzen zwischen 23 und 31 Tage alt. Drei der sieben Katzen dieser ersten Versuchsserie erhielten zusätzliche Injektionen eines 5 mM Citrat-Puffers (die TTX-Ampulle enthält neben 1 mg TTX 5 mg Natriumcitrat) in das andere

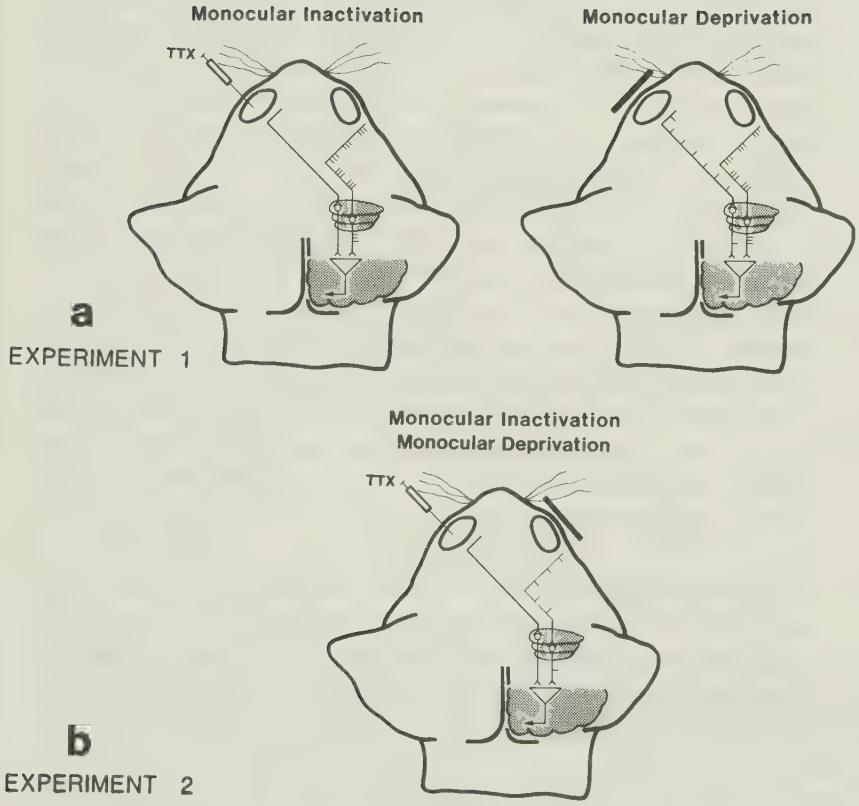



Abb. 8: Schematische Darstellung des Versuchsansatzes: a) im Experiment wurde ein Auge durch TTX-Injektionen vollkommen inaktiviert, die Zellen der Retina können also keine Aktionspotentiale generieren. Die Afferenzen des anderen, offenen Auges leiten strukturierte Aktivität weiter. Die Kontrolltiere wurden konventionell monokular depriviert. b) Bei den Tieren von Experiment 2 wurde ein Auge mit TTX inaktiviert und das andere durch Verschluß depriviert.

Auge, um unspezifische Effekte durch die Injektions-Prozedur ausschließen zu können. Die Katzen wurden ein- bis zweimal täglich untersucht, um die Dauer der Inaktivierung zu bestimmen. Dies ist durch eine Beobachtung sowohl der direkten als auch der konsensuellen Pupillenreaktion möglich, da die TTX-Wirkung beide Pupillenreaktionen verhindert. In den meisten Fällen wurden 2 Injektionen durchgeführt, wobei die zweite 3 Tage nach der ersten erfolgte. Dies erlaubte eine Inaktivierung des Auges von über 6 Tagen. Bei einer Katze wurde nur einmal 2 µl TTX injiziert, wodurch das Auge für über 4 Tage inaktiviert wurde. Zwei Katzen wurden wenige Stunden nach der völligen Wiederherstellung der Pupillenreaktionen für den elektrophysiologischen Versuch vorbereitet, 4 Katzen wurden vorher für 24 Stunden in einem Dunkelraum gehalten, um eine visuelle Stimulierung in der Zeit, in der die TTX-Wirkung nachließ, auszuschließen. Bei einer Katze wurde das inaktivierte Auge zusätzlich verschlossen und nur für den elektrophysiologischen Versuch wieder geöffnet. Bei diesem Tier wurde die Dauer der TTX-Wirkung aufgrund der Erfahrungen mit den anderen Katzen abgeschätzt.

Als Kontrollen dienten Tiere aus den jeweils gleichen Würfen, die durch den Verschluß eines Auges monokular depriviert wurden. Die Dauer der monokularen Deprivation orientierte sich an der Dauer der jeweiligen monokularen Inaktivierung. Die Kontrolltiere wurden unter den gleichen Bedingungen gehalten wie die Experimentaltiere.

Die zweite Serie von Experimenten wurde mit 3 jungen Katzen durchgeführt, bei denen in das linke Auge TTX injiziert und das rechte Auge zugenäht wurde. Eine Inaktivierung für über 6 bzw. über 10 Tage konnte mit 2 bzw. 3 TTX-Injektionen sichergestellt werden. Alle 3 Katzen wurden die letzten 36 Stunden vor dem elektrophysiologischen Versuch im Dunkelraum gehalten.

Eine Zusammenfassung der unterschiedlichen Behandlungen findet sich unter Tab. II. Zusätzlich zu den hier aufgeführten jüngeren Katzen wurde in einer erwachsenen Katze im akuten Versuch sowohl vor als auch direkt nach einer TTX-Injektion abgeleitet, um die Effektivität der TTX-Injektion elektrophysiologisch zu überprüfen.

| | No. of kittens | treatment | age at 1st injection or eye closure, resp. | No. of injections | inactivation/deprivation period | dark room |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1st EXPERIMENT | 3 | ⊗ TTX | d 29, 30, 31 | 2 | > 6 d | yes |
| | | ○ | (f), (g), (b) | | | |
| | 3 | ● SUT | d 31, 28, 33 | — | > 6 d | yes |
| | | ○ | | | | |
| | 2 | ⊗ TTX | d 23, 28 | 2 | > 6 d | no |
| | | ○ CB | (a), (c) | | | |
| | 2 | ● SUT | d 25, 30 | — | > 6 d | no |
| | | ○ | | | | |
| | 1 | ⊗ TTX | d 31 | 1 | > 4 d | yes |
| | | ○ | (e) | | | |
| | 1 | ● SUT | d 33 | — | > 4 d | yes |
| | | ○ | | | | |
| | 1 | ⊗ TTX+SUT | d 24 | 2 | > 6 d | no |
| | | ○ CB | (d) | | | |
| | 1 | ● SUT | d 26 | — | > 6 d | no |
| | | ○ | | | | |
| 2nd EXPERIMENT | 2 | ⊗ TTX | d 26, 34 | 2 | > 6 d | yes |
| | | ● SUT | (a), (b) | | | |
| | 1 | ⊗ TTX | d 34 | 3 | > 10 d | yes |
| | | ● SUT | (c) | | | |

Tab. II: Zusammenfassung der Behandlungen. TTX: durch TTX-Injektion inaktiviertes Auge; SUT: durch Verschluß depriviertes Auge; CP: mit Citrat-Puffer injiziertes Auge. Die Buchstaben (a) - (y) und (a) - (c) in der vierten Kolumne verweisen auf die Würfe bzw. die einzelnen Katzen, von denen die Ergebnisse der Elektrophysiologie in den Abb. 9 und 11 dargestellt sind. Die Spalte "dark room" verweist auf die Katzen, die einige Stunden vor dem Versuch im Dunkelraum gehalten wurden (siehe Text). Die Symbole bedeuten: O: offenes Auge; ⊗: inaktiviertes Auge; ●: depriviertes Auge.

Elektrophysiologie

Für das elektrophysiologische Experiment wurden die Katzen zunächst durch eine i.m.-Injektion von 25 mg/kg Ketamin-Hydrochlorid ("Ketanest",5%) und 10 mg/kg Xylazin-Hydrochlorid ("Rompun",5%) anästhesiert. Die Anästhesie wurde später durch eine künstliche Beatmung mit Lachgas (70% $N_2O$, 30%$O_2$) und durch eine i.v. Infusion von 1,8 mg/kgxh Pentobarbital ("Nembutal",6%) aufrecht erhalten. Eine Paralyse wurde durch die i.v. Applikation von Hexacarbacholin-Bromid ("Imbretil", 0,7mg/kgxh) sichergestellt. Der Flüssigkeitsverlust wurde durch die Infusion einer Glukose-Ringer-Lösung mittels einer Magensonde ausgeglichen. Das Elektroencephalogramm, Elektrokardiogramm, die Körpertemperatur und der $CO_2$-Gehalt in der ausgeatmeten Luft wurden kontinuierlich überwacht. Die Körpertemperatur wurde dabei über ein Heizkissen auf $37,5^{o}$ C geregelt und die $CO_2$-Konzentration wurde über eine Justierung der Beatmungsfrequenz und des Atemvolumens auf 3,5% - 4% eingestellt. Zur Erweiterung der Pupillen wurden ein paar Tropfen Atropin in die Augen geträufelt, einige Tropfen Neosynephrin bewirkten ein Zurückziehen der Nickhaut. Die Corneae wurden mit Kontaktlinsen, welche künstliche Pupillen enthielten, bedeckt. Anschließend wurde der Augenfehler mit einem Refraktometer bestimmt und durch entsprechende Linsen korrigiert. In 1,14 m Entfernung von der Katze befand sich ein 2 x 1,5 m großer Schirm, auf welchen die Lichtreize projiziert werden konnten. Auf diesem Schirm konnten auch die Area centralis und der blinde Fleck mit Hilfe einer Funduskamera eingezeichnet werden.

Nach diesen vorbereitenden Schritten wurde ein Teil des visuellen Cortex freigelegt. Die Mikroelektroden, mit 1,5 M Kaliumcitrat gefüllte Glaspipetten, wurden in 2 µm Schritten in den visuellen Cortex eingeführt. Die Gleichstrom-Widerstände betrugen zwischen 10 MΩ und 30 MΩ. Eine indifferente Elektrode befand sich an einem Ohr des Tieres. Die von der Elektrode gemessenen Signale wurden einem Verstärkersystem mit hohem Eingangswiderstand ($>10^{12}\Omega$) zugeführt, weiter verstärkt (x1000) und gefiltert (Bandpaß:1-3 kHz) und

schließlich sowohl für den Laborcomputer (PDP 8) digitalisiert als auch über einen Audioverstärker akustisch und auf einem Oszilloskop visuell dargestellt. Als Lichtreize dienten bewegte "Lichtbalken", deren Länge, Breite und Orientierung verändert werden konnte. Es wurde abwechselnd, durch bewegbare Augenklappen sichergestellt, entweder nur das rechte oder nur das linke Auge stimuliert. Die Antworten für das rechte und linke Auge wurden so getrennt bestimmt und, in Abhängigkeit von ihrer Antwortstärke, einer von 4 Klassen zugewiesen. Antworten, die gerade noch erkennbar waren oder die sich erst durch die Aufsummierung von Spikes in "Peri-Stimulus-Time-Histogrammen" (PSTHS) zeigten, wurden der Antwortklasse "1" zugeordnet. Eindeutige und reproduzierbare Antworten, die jedoch im Verlauf der Zeit in ihrer Stärke variieren konnten, wurden in die Klasse "2" eingeteilt. Die Antwortklasse "3" umfaßt Antworten, die eindeutig, reproduzierbar und stabil waren. Besonders gute Antworten wurden in Klasse "4" eingeteilt.

Aus den jedem Auge zugewiesenen Antwortstärken ergibt sich die Okulardominanzgruppe, in die eine Zelle eingeordnet wird. Neurone, die ausschließlich von einem Auge erregt werden können, werden den Okulardominanzgruppen "1" und "5" zugeordnet. Binokulare Neurone, die eine deutliche Präferenz für ein Auge zeigen, werden in den Gruppen "2" und "4" eingeordnet und binokulare Neurone, die sich von beiden Augen aus gleich gut erregen lassen, in Gruppe "3". Neurone, die sich durch keinen visuellen Reiz treiben lassen, werden gesondert als "visuell unerregbar" klassifiziert. Bei den Fällen, bei denen eine klare Zuordnung nicht sofort möglich war, wurden PSTHS aufgenommen. Anhand der dann verfügbaren Daten wurde eine Entscheidung zugunsten einer Okulardominanzgruppe gefällt.

## 3. Ergebnisse

Den Effekt einer TTX-Injektion in ein Auge auf die cortikale Aktivität zeigt Abb. 9. Vor der Injektion konnten die Zellen von beiden Augen erregt werden und es ergibt sich ein typisches Okulardominanzhistogramm mit einer Mehrzahl binokularer Neurone. Unmittelbar nach der TTX-Injektion war es unmöglich, Neurone durch Stimulation des inaktivierten Auges zu treiben. Dies zeigt zum einen, daß vom inaktivierten Auge keine Aktivität mehr ausgeht, die cortikale Zellen erregen kann und zum anderen, daß der Prozeß der Inaktivierung sehr schnell erfolgt.

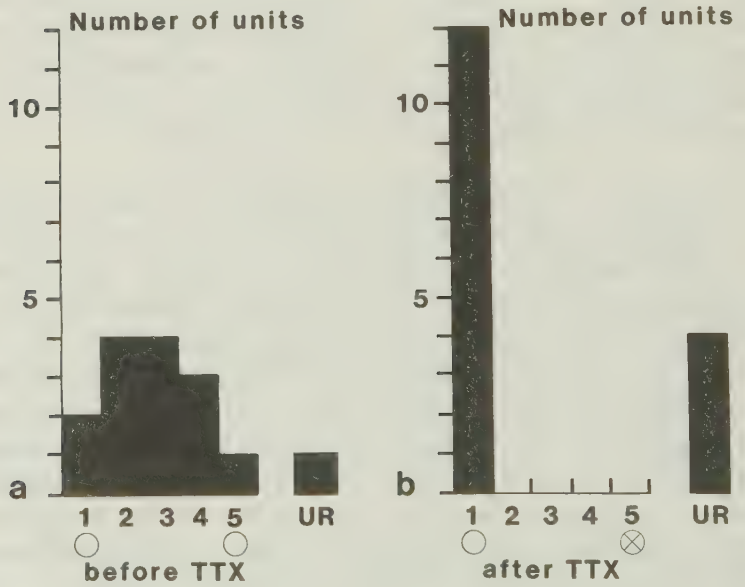
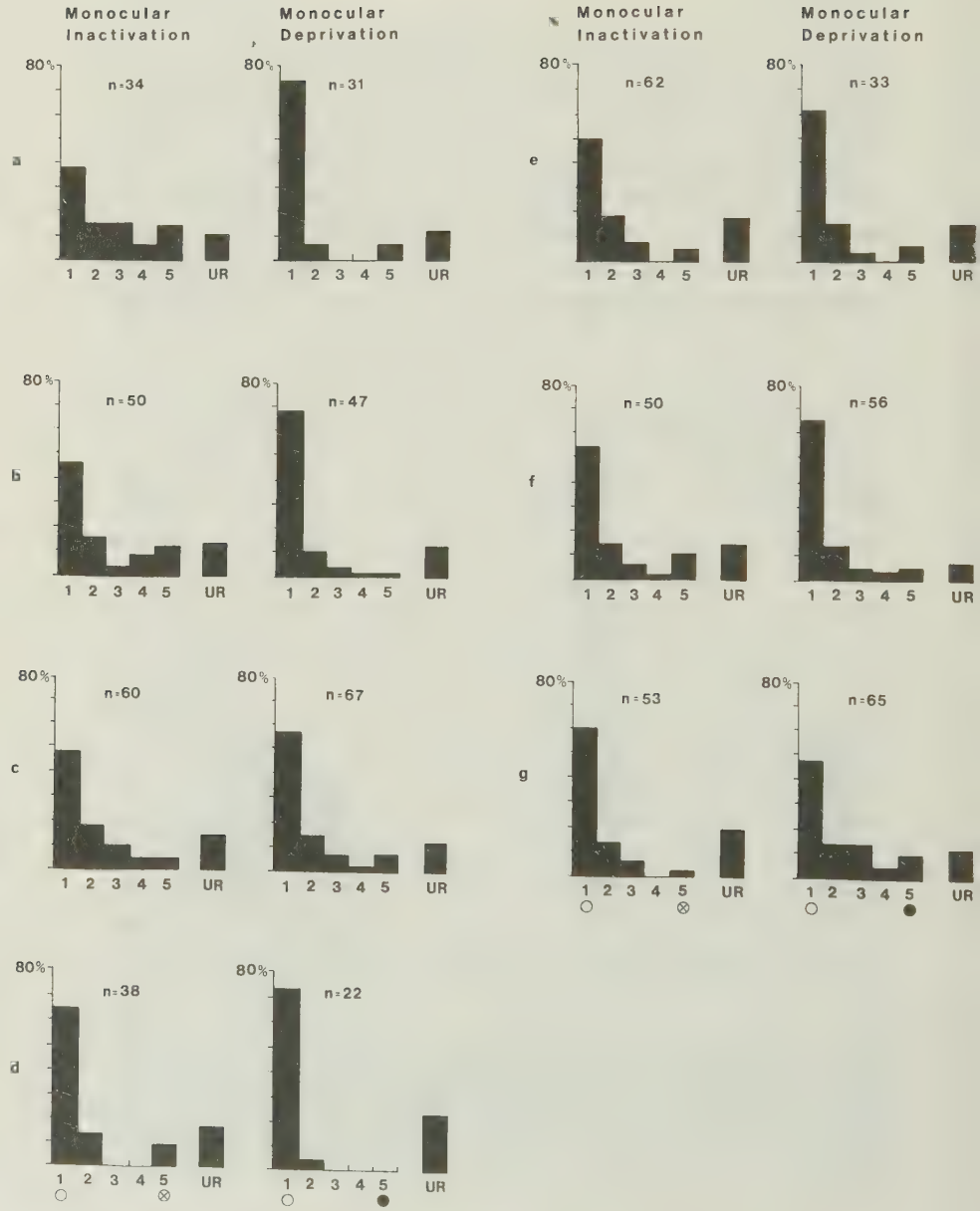



Abb. 9: Okulardominanzverteilungen einer erwachsenen Katze unmittelbar vor (a) und unmittelbar nach (b) Injektion von 1,4 µl TTX in ein Auge. Die Neurone der Klassen 1 und 5 können ausschließlich von einem Auge erregt werden, während die übrigen Klassen binokulare Neurone repräsentieren, die entweder von einem Auge stärker (Klassen 2 und 4) oder von beiden gleich gut (Klasse 3) erregt werden. Symbole wie in Tab. II.

Experiment 1

Zwischen den Okulardominanzverteilungen der monokular inaktivierten (MI) und monokular deprivierten (MD) Katzen konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Die einzelnen Okulardominanzverteilungen sind in Abb. 10 dargestellt. Die Werte wurden normalisiert, um einen direkten Vergleich der Histogramme zu ermöglichen. Die Gesamtanzahl der pro Tier analysierten Zellen entspricht dabei "100%". Die Histogramme sind nach der jeweiligen Stärke der Okulardominanzverschiebung angeordnet, wobei die beiden Extreme in Abb. 10 a und Abb. 10 g dargestellt sind. In dem in Abb. 10 a dokumentierten Experiment bleiben im monokular inaktivierten Tier mehr binokulare Neurone erhalten als in der monokular deprivierten Kontrolle. Eine leichte Tendenz, mehr Verbindungen vom inaktivierten Auge zu erhalten, findet sich auch bei anderen Paaren. Dennoch sind die Unterschiede zwischen den MI-Katzen und den MD-Katzen nur sehr gering. Die Abkopplung vom inaktivierten Auge konnte auch stärker sein als die Abkopplung vom deprivierten Auge (Abb. 10 g). Die reduzierte Anzahl binokularer Neurone in Abb. 10 d ist wahrscheinlich auf die geringe Zahl von Neuronen zurückzuführen, von denen abgeleitet werden konnte. Bei einer kleinen Stichprobe ist die Wahrscheinlichkeit höher, auf Zellen der am stärksten vertretenen Gruppe (Okulardominanzgruppe "1") zu stoßen. Trotz dieser interindividuellen Varianzen sind die einzelnen Tiere einer gleich behandelten Gruppe (MI oder MD) nicht statistisch signifikant voneinander verschieden (MI: $p>0,17/\chi^2$; MD:$p>0,37/\chi^2$; alle Experimente eingeschlossen). Die in den Einzelexperimenten abgeleiteten Neurone sind daher für jede Okulardominanzgruppe aufsummiert worden. Die resultierenden Okulardominanzverteilungen sind in Abb. 11 a dargestellt. Obwohl die MI-Zellpopulation weniger Neurone enthält, die ausschließlich vom offenen Auge getrieben werden, sind die Okulardominanzhistogramme der monokular inaktivierten Gruppe und der monokular deprivierten Gruppe sehr ähnlich und nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p>0,3/\chi^2$).

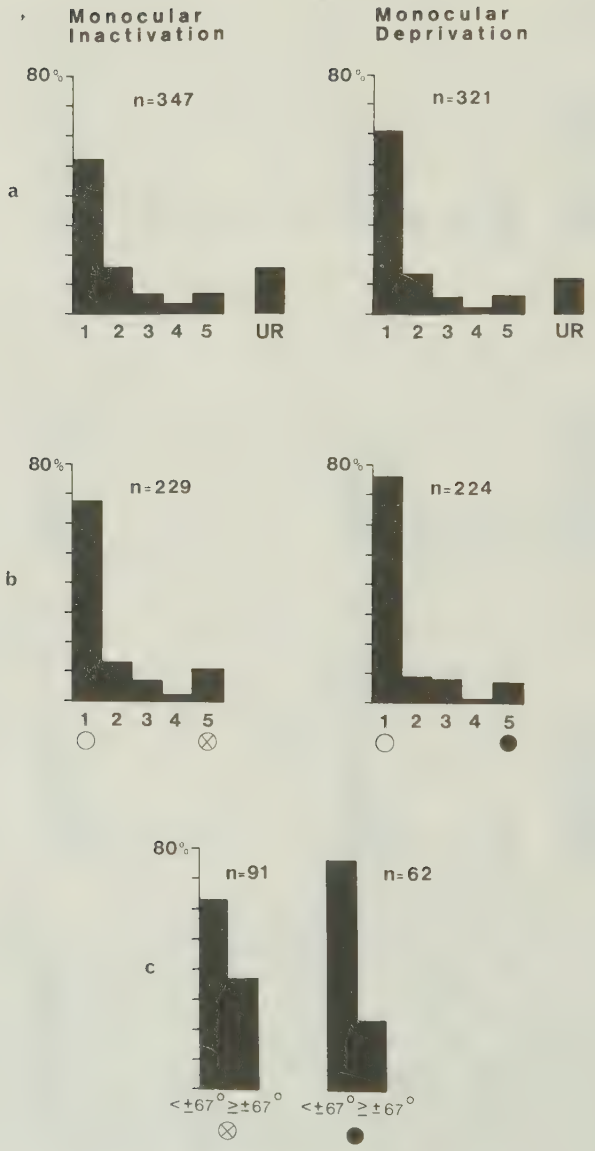

Monocular Inactivation
Monocular Deprivation
Monocular Inactivation
Monocular Deprivation
80%
n=34
n=31
n=62
n=33
a
e
n=50
n=47
n=50
n=56
b
f
n=60
n=67
n=53
n=65
c
g
n=38
n=22
d
1 2 3 4 5 UR

Macy et al. (1982) zeigten, daß Zellen mit einer schlechten Antwortqualität in eine falsche Okulardominanzgruppe eingeordnet werden können. Um einen derartigen Fehler auszuschließen, wurden in einer zweiten Analyse alle nur schwach antwortenden Neurone (Klasse "1" der 4 Klassen umfassenden Skala der Antwortqualitäten) sowie die visuell nicht erregbaren Neurone nicht gewertet (Abb. 11 b). Es ergab sich jedoch wiederum kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p>0,31/\chi^2$).

Zwischen den Experimental-und Kontrolltieren wurde weder ein Unterschied in der Spontanaktivität noch in der allgemeinen Antwortstärke gefunden. Das Orientierungstuning ist bei den rezeptiven Feldern des inaktivierten Auges jedoch relativ breiter als bei den rezeptiven Feldern des deprivierten Auges (Abb. 11 c). Allerdings ist dieser Unterschied nicht signifikant ($p>0,08/\chi^2$). Bei binokularen Zellen wurden bei der Auswertung nur die Antworten des zuvor inaktivierten Auges und nicht die des normalen Auges berücksichtigt, da das Orientierungstuning für beide Augen unterschiedlich sein konnte. Vier von 63 binokularen Neuronen besaßen ein rezeptives Feld mit einem normalen Orientierungstuning, wenn das offene Auge stimuliert wurde, waren jedoch vollkommen unselektiv, wenn das zuvor inaktivierte Auge stimuliert wurde. Bei den Kontrolltieren wurden keine derartigen interokularen Unterschiede festgestellt.

---

Abb. 10: Okulardominanzverteilungen der monokular inaktivierten (jeweils linke Spalte) und monokular deprivierten (jeweils rechte Spalte) Katzen. Die Aufzuchtbedingungen der einzelnen Paare a - g sind in Tabb. II aufgelistet und entsprechend gekennzeichnet. Die Zellen in den Klassen 1 und 5 sind monokular und antworten ausschließlich auf das offene bzw. das zuvor inaktivierte oder deprivierte Auge. Die Neurone der Klassen 2, 3 und 4 sind binokular und zeigen entweder eine Präferenz für das offene Auge (Klasse 2), für das zuvor inaktivierte bzw. deprivierte Auge (Klasse 4) oder antworten gleich gut auf beide Augen (Klasse 3). "UR" verweist auf die Neurone, die nicht durch visuelle Reize erregt werden können und "n" gibt die Anzahl der durch das Histogramm repräsentieren Neurone an. Symbole siehe Tab. II.


Monocular Inactivation
Monocular Deprivation
80%
n=347
n=321
a
1 2 3 4 5 UR
1 2 3 4 5 UR
n=229
n=224
b
1 2 3 4 5
1 2 3 4 5
n=91
n=62
c
< ±67° ≥ ±67°
< ±67° ≥ ±67°

Experiment 2

In einer zweiten Serie von Experimenten wurde ein Auge mit TTX inaktiviert und das andere mit einer chirurgischen Naht verschlossen. Bei 2 Katzen dauerte die Inaktivierung/Deprivation mehr als 6 Tage, bei einer Katze über 10 Tage. Die entsprechenden Okulardominanzhistogramme sind in Abb. 12 gezeigt. Weder den Einzelergebnissen (Abb. 12 a - c) noch dem Summenhistogramm (Abb. 12 d) ist eine eindeutige Verschiebung der Okulardominanz zu einem Auge zu entnehmen. Hingegen ist eine geringfügige Reduktion binokularer Neurone zu beobachten, wenn man die Histogramme mit Okulardominanzverteilungen dunkel aufgezogener Katzen vergleicht (Mower et al., 1981). Die scheinbare Verschiebung der Okulardominanz zum inaktivierten Auge bei Abb. 12 b läßt sich dadurch erklären, daß bei diesem Tier ausschließlich in der zum inaktivierten Auge kontralateralen Hemisphäre abgeleitet wurde. Werden die Verteilungen für die linke und rechte Hemisphäre getrennt ermittelt (Abb. 13 a), so ergibt sich eine leichte Verschiebung der Okulardominanz zum jeweils kontralateralen Auge, unabhängig von der Behandlung, die das Auge erfuhr. Die Hemisphärenunterschiede sind bei den monokular inaktivierten bzw. monokular deprivierten Tieren jedoch vernachlässigbar (Abb. 13 b,c). Der kompetitive Vorteil des offenen Auges überwiegt also bei weitem den organisationsspezifischen Nachteil des ipsilateralen Auges.

---

Abb. 11: Zusammenfassung aller Daten der MI- und MD-Experimente. Die Beschriftung entspricht Abb. 10. In (a) sind alle Zellen aus den Einzelversuchen a - g (Abb. 10) in ihren jeweiligen Okulardominanzgruppen aufaddiert, (b) zeigt die Okulardominanzhistogramme ohne die schwach antwortenden und visuell unerregbaren Neurone und (c) den Prozentsatz der Neurone mit breitem ($\geq$+/-67°) und engem (<+/-67°) Orientierungstuning. Die Analyse bezieht sich nur auf die Neurone, deren Orientierungstuning genau untersucht worden ist. Die jeweils linken Kolumnen verweisen dabei auf die Zellen mit einem schärferen Tuning als +/-67°, die jeweils rechten Kolumnen auf Neurone mit einem Tuning von +/-67° oder mehr. Für die Klassifizierung wurden nur die Antworten vom inaktivierten bzw. deprivierten Auge herangezogen.

## 4. Diskussion

Bevor die Ergebnisse diskutiert werden, soll kurz auf die Wirksamkeit von TTX, die Aktivität retinaler Ganglienzellen zu blockieren, eingegangen werden. Ferner ist die Frage zu klären, ob eine Inaktivierung der retinalen Ganglienzellen auch die Spontanaktivität von Neuronen im CGL verhindert, da nur deren Aktivität für kompetitive Interaktionen im Cortex ausschlaggebend ist. Der Kontrollversuch mit der erwachsenen Katze zeigt, daß TTX-Injektion in ein Auge eine Aktivierung cortikaler Neurone von diesem Auge ausschließt. Jedoch besteht die Möglichkeit, daß die Spontanaktivität von CGL-Neuronen erhalten bleibt.

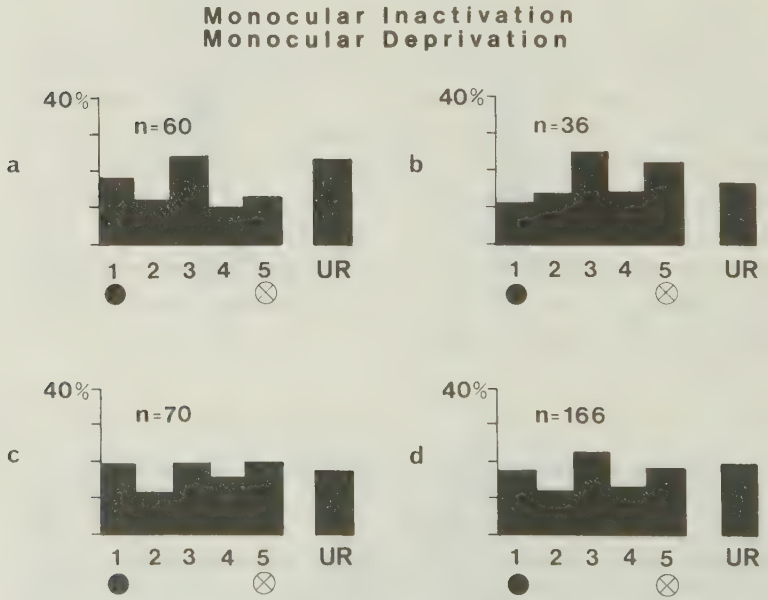



Abb. 12: Okulardominanzverteilungen von Katzen, denen ein Auge mit TTX inaktiviert und das andere verschlossen wurde; Beschriftungen wie in Abb. 10. Die Ergebnisse der einzelnen Tiere sind in (a - c) dargestellt, das Summenhistogramm in (d) wurde durch Addition der Neurone aus den Einzelergebnissen gewonnen. Nähere Erläuterungen im Text.

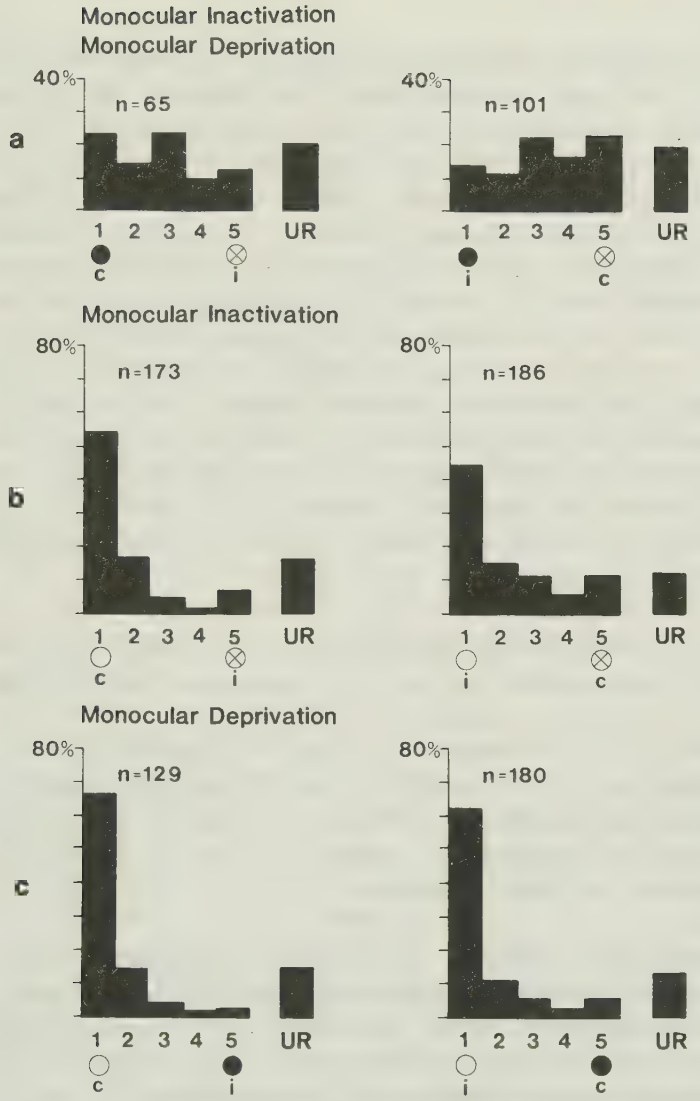



Abb. 13: Okulardominanzhistogramme, für beide Hemisphären getrennt aufgetragen; (a) zeigt die Histogramme der binokular behandelten, inaktivierten-deprivierten Katzen, (b) die der monokular inaktivierten und (c) die der monokular deprivierten Tiere. Die Beschriftungen entsprechen Abb. 10, "c" bezeichnet das Auge kontralateral und "i" das Auge ipsilateral zur abgeleiteten Hemisphäre. Nähere Erläuterungen im Text.

Der Effekt intraokularer TTX-Injektionen ist von Stryker und Harris (1986) detailliert untersucht worden. Sie konnten mit verschiedenen Methoden den Nachweis erbringen, daß TTX-Injektionen die retinale Aktivität vollständig blockieren. Die Autoren berichten weiterhin - und dies konnte bestätigt werden, daß die Inaktivierung eines Auges auch die pupillomotorischen Efferenzen für einige Tage blockiert. Die Inaktivierung dieser Efferenzen hat jedoch einen kürzeren Zeitverlauf als die Inaktivierung der Ganglienzellen, so daß durch die Beobachtung der konsensuellen Pupillenreaktion der Verlauf der Inaktivierung verhältnismäßig gut überwacht werden kann. In den hier dargestellten Experimenten wurde darauf geachtet, durch rechtzeitige Reinjektion von TTX, Aufzucht im Dunkelraum oder durch eine zusätzliche Lidnaht unkontrollierte visuelle Stimulation während dem Nachlassen der TTX-Wirkung zu vermeiden. Es wurde ferner darauf geachtet, den Versuch erst dann zu beginnen, wenn eine Restwirkung von TTX auszuschließen war.

Die Aktivität von Genikulatum-Neuronen nach retinalen Läsionen durch Photokoagulation wurde von Eysel (1979) untersucht. Derartige retinale Läsionen verhindern die Aktivität der CGL-Zellen für mindestens 10 Tage. Danach kommt die Spontaktivität langsam wieder. Es kann also angenommen werden, daß innerhalb eines Zeitraumes von 10 Tagen retinale TTX-Blockade nicht nur die retinothalamischen, sondern auch die thalamocortikalen Projektionen vollständig inaktiviert.

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Okulardominanzverteilungen der monokular inaktivierten und monokular deprivierten Katzen gefunden (Experiment 1). Die Afferenzen des vollständig inaktivierten Auges wurden in genau dem gleichen Maße abgekoppelt wie die Afferenzen des deprivierten Auges, welche noch unstrukturierte und zeitlich modulierte Aktivität zum Cortex leiten. Retinale Aktivität, welche nicht in der Lage ist, cortikale Neurone adäquat zu erregen, kann demnach bezüglich ihres Effektes auf Änderungen in der Okulardominanz mit "Null-Aktivität" gleichgesetzt werden. Die schwache Tendenz vieler mit TTX behandelter Tiere, das

inaktivierte Auge weniger stark abzukoppeln (verglichen mit den MD-Katzen) kann damit erklärt werden, daß diese Tiere für die Reinjektion des TTX ein zweites Mal anästhesiert werden mußten und dadurch die effektive Zeit der Exposition im Licht verkürzt war. Es erscheint also folgende Schlußfolgerung zulässig (vgl. Einleitung, S. 23):

> Unstrukturierte präsynaptische Aktivität fördert weder die Konsolidierung noch die funktionelle Abkopplung neuronaler Verbindungen. Sie hat somit keinen Einfluß auf die hier untersuchte neuronale Plastizität.

Diese Schlußfolgerung wird durch die Versuche, bei denen bei jungen Katzen ein Auge inaktiviert und das andere depriviert wurde, gestützt (Experiment 2). Diese Versuche lieferten, trotz der großen Aktivitätsunterschiede in den Projektionen zum Cortex, keinen Hinweis für eine kompetitive Interaktion zwischen beiden Augen. Weder bei den Okulardominanzverteilungen der einzelnen Katzen noch bei dem Summenhistogramm zeigt sich eine auf kompetitive Wechselwirkungen hinweisende Verschiebung in der Okulardominanz zu einem Auge.

Die beschriebenen Ergebnisse lassen sich dann gut erklären, wenn man eine Schwelle für erfahrungsabhängige Modifikationen annimmt. Es ist davon auszugehen, daß die unstrukturierte Aktivität lokale Schwankungen des Membranpotentials verursacht. Diese lokalen Schwankungen in den Dendriten reichen offenbar nicht aus, meßbare Veränderungen im cortikalen Netzwerk zu induzieren. Erst wenn die Depolarisation ein gewisses Niveau erreicht hat und "überschwellig" wird, kommt es zu plastischen Modifikationen. Die Annahme einer Schwelle ist in Übereinstimmung mit einem kürzlich vorgeschlagenen Modell über Modifikationen von Synapseneffizienzen im Cortex (Bear et al., 1987). Dieses Modell sagt voraus, daß Synapsen, die über eine Plastizitätsschwelle aktiviert werden, ihre Effizienz verbessern, während Synapsen, deren Aktivität die Schwelle nicht erreicht, ihre Effizienz verschlechtern. Das Modell kann so die Effekte der monokularen Deprivation erklären, ohne ein Signal postulieren zu müssen, welches von den sich konsolidierenden

Synapsen ausgeht und die Abkopplung ineffizienter Synapsen bewirkt (siehe S. 12). Die Schwelle soll ferner verschieblich sein, so daß bei einer binokularen Deprivation die Schwelle für die Stabilisierung von Synapsen sinkt und somit keine Abkopplung beobachtet wird. Das von Bear et al. präsentierte Modell entspricht aber nicht ganz den beschriebenen experimentellen Ergebnissen. Die Ergebnisse belegen zwar die Existenz einer Plastizitätsschwelle, unterstützen aber nicht die Hypothese, daß unterschwellig erregende präsynaptische Aktivität per se die Synapseneffizienz vermindert.

Die Plastizitätsschwelle kann nicht mit der Schwelle zur Auslösung von postsynaptischen Aktionspotentialen identisch sein. In anästhesierten und paralysierten Tieren konnten plastische Änderungen von Antworteigenschaften nicht nachgewiesen werden (Buisseret et al., 1978; Freeman und Bonds, 1979; Singer und Rauschecker, 1982), obwohl die cortikalen Neurone durch visuelle Stimuli erregbar bleiben und Aktionspotentiale generieren. Dies führte zu der Annahme, daß retinale Signale zwar eine notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung für plastische Veränderungen sind (vgl. Singer, 1985 a,b; Bear und Singer, 1986). Zusätzliche, nicht-retinale Signale sind erforderlich, um derartige Veränderungen zu ermöglichen. Die nicht-retinalen Signale scheinen nur dann erzeugt zu werden, wenn Katzen wach und aufmerksam sind und die retinalen Signale zur Steuerung ihres Verhaltens benutzen (Singer, 1979; Singer et al., 1982; Buisseret und Singer, 1983). Es wird vermutet, daß die nicht retinalen "Gating"-Signale die Erregung im Cortex erhöhen und so die Informationsübertragung erleichtern. Beweise für eine verbesserte Informationsübertragung im wachen Tier liegen vor (Livingstone und Hubel, 1981). Durch ein erhöhtes Depolarisationsniveau könnte eine Schwelle erreicht werden, die über der des regenerativen $Na^+$-abhängigen Aktionspotentials liegt. Als mögliches Substrat für einen derartigen Schwellenprozeß sind daher spannungsabhängige $Ca^{2+}$-Kanäle vorgeschlagen worden (Singer 1985 a,b). Sie besitzen eine höhere Aktivierungsschwelle als $Na^+$-Kanäle (Llinas, 1979) und sind sowohl in sich entwickelnden Purkinje-Zellen (Llinas und Sugimori, 1979) als auch in den Neuronen

des visuellen Cortex bei jungen Katzen besonders zahlreich (Bode-Greuel und Singer, 1987). Ein weiteres mögliches Substrat für den Schwellenprozeß sind die N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren. Die Aktivierung dieser Rezeptoren ermöglicht ebenfalls einen $Ca^{2+}$-Einstrom, jedoch nur, wenn gleichzeitig das Neuron genügend depolarisiert ist (Mc Dermott et al., 1986). Neuere Ergebnisse unterstützen die Hypothese, daß NMDA-Rezeptoren eine bedeutende Rolle bei der Plastizität spielen. Wird die Wirkung von NMDA durch Ketamin verhindert (Rauschecker und Hahn, 1987) oder werden die NMDA-Rezeptoren mit 2-Amino-5-Phosphonovalerat (Kleinschmidt et al., 1986) blockiert, so bleiben plastische Modifikationen aus. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, daß auch NMDA-Rezeptoren in jungen Katzen, besonders in der kritischen Phase, zahlreicher sind als bei erwachsenen Katzen (Bode-Greuel, persönliche Mitteilung; Tsumoto et al., 1987).

Die Ergebnisse der zweiten Serie von Experimenten, bei denen ein Auge mit TTX inaktiviert und das andere zugenäht wurde, widersprechen z.T. Ergebnissen von Chapman et al. (1986), die einen ähnlichen Versuchsansatz gewählt hatten. Chapman et al. inaktivierten ebenfalls ein Auge mit TTX und nähten das andere zu, fanden jedoch eine leichte Verschiebung der Okulardominanz zum zugenähten Auge. Der Grund für diesen Unterschied ist nicht eindeutig zu klären. Falls bei Beginn des elektrophysiologischen Experiments noch ein Teil der Ganglienzell-Population durch TTX blockiert ist, so würde dies eine Verschiebung der Okulardominanz zum zugenähten Auge vortäuschen. Ist hingegen die TTX-Blockade während der Exposition im Licht unvollständig, könnte dies eine Verschiebung zum zugenähten Auge maskieren. Es ist sehr unwahrscheinlich, daß eine unkontrollierte visuelle Stimulation bei den hier beschriebenen Experimenten eingetreten ist. Das TTX wurde rechtzeitig vor dem Nachlassen der ersten Injektion reinjiziert und die Katzen wurden die letzten 36 Stunden vor dem Versuch in einem Dunkelraum gehalten. Auch erscheint es unwahrscheinlich, daß eine derartige unvollständige Inaktivierung in allen Fällen zu einer nahezu symmetrischen Okulardominanzverteilung führt. In 2 weiteren

Studien wurde - mit anderen Methoden - ebenfalls eine Ungleichheit zwischen beiden Augen in der Stärke der Aktivierung thalamocortikaler Afferenzen produziert, ohne jedoch cortikale Neurone zu treiben (Singer et al., 1977; Wilson et al., 1977). In beiden Fällen kam es zu keiner Verschiebung in der Okulardominanz.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die teilweisen Diskrepanzen könnte darin bestehen, daß Chapman et al. mit etwas jüngeren Katzen gearbeitet haben (H.O. Reiter, pers. Mitteilung). Die Bedingungen für plastische Modifikationen scheinen sich in der Tat während der Entwicklung zu ändern. Beispiele dafür sind die Segregation retinaler Fasern im CGL junger Katzen (Shatz, 1983; Shatz und Kirkwood, 1984) und die Segregation geniculocortikaler Afferenzen in nicht-überlappende Okulardominanzkolumnen im visuellen Cortex von Affen (Rakic, 1976; Rakic, 1977) und Katzen (Stryker und Harris, 1986). In den beiden ersten Fällen tritt diese Segregation bereits während pränataler Stadien auf und ist somit sicherlich nicht von visueller Erfahrung und somit auch nicht von strukturierter Aktivität abhängig. Die strukturelle Plastizität in diesen frühen Stadien der Entwicklung beruht also offensichtlich auf einem anderen Mechanismus.

## 5. Zusammenfassung

Um die Bedeutung von unstrukturierter Aktivität und von Spontanaktivität für die neuronale Plastizität im visuellen Cortex zu untersuchen, wurde bei 7 jungen Katzen ein Auge vollständig mit TTX inaktiviert, während bei 7 Kontrolltieren aus dem gleichen Wurf ein Auge durch Verschluß depriviert wurde. In 3 weiteren jungen Katzen wurde ein Auge durch eine TTX-Injektion blockiert und das andere zugenäht, um festzustellen, ob eine Ungleichheit in der präsynaptischen Aktivität geniculocortikaler Afferenzen schon ausreicht, Verschiebungen in der Okulardominanzverteilung zu induzieren. Bei allen monokular behandelten Tieren verschob sich die Okulardominanz zum offenen Auge hin. Trotz einiger Variabilität in

den Okulardominanzverteilungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den monokular inaktivierten und monokular deprivierten Katzen gefunden ($p>0,3/\chi^2$). Die mit TTX injizierten Katzen zeigten mehrmals ein weniger scharfes Orientierungstuning, aber diese Tendenz war nicht signifikant ($p>0,08/\chi^2$). Bei den binokular behandelten Katzen, bei denen das eine Auge inaktiviert und das andere depriviert worden war, ergab sich keine Verschiebung in der Okulardominanzverteilung. Eine getrennte Analyse beider Hemisphären zeigte lediglich eine leichte Verschiebung zum jeweils kontralateralen Auge, unabhängig von der Behandlung dieses Auges. Aus den Ergebnissen wird geschlossen, daß die aktivitätsabhängige Plastizität der Okulardominanz im visuellen Cortex der Katze eine Schwelle besitzt. Präsynaptische Aktivität, die ein postsynaptisches Neuron nicht über diese Schwelle hinweg erregen kann, spielt weder eine signifikante Rolle bei der funktionellen Abkopplung noch bei der Konsolidierung neuronaler Verbindungen.

## III. PHARMAKOLOGISCHE INDUKTION VON AKTIVITÄTSABHÄNGIGEN LANGZEITVERÄNDERUNGEN NEURONALER ANTWORTEIGENSCHAFTEN IM VISUELLEN CORTEX DER KATZE

### 1. Einleitung

Plastische Modifikationen neuronaler Antworteigenschaften im visuellen Cortex scheinen nur aufzutreten, wenn eine gewisse "Schwelle" überschritten wird (siehe Teil II). Im einfachsten Fall könnte diese Schwelle die Schwelle zur Aktivierung postsynaptischer Aktionspotentiale sein. Es wurde jedoch schon darauf hingewiesen, daß die Aktivierung postsynaptischer Aktionspotentiale lediglich eine notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung für die Induktion erfahrungsabhängiger Langzeitveränderungen ist. So konnten in anästhesierten und paralysierten Tieren keine langfristigen Modifikationen cortikaler Antworteigenschaften erzielt werden (Buisseret et al., 1978, Freeman und Bonds, 1979; Singer und Rauschecker, 1982). Obwohl die Lichtreize cortikale Neurone zweifellos stark erregen, sind sie dennoch nicht in der Lage, plastische Veränderungen zu bewirken.

Plastische Modifikationen der Sehrinde bleiben auch dann aus, wenn ein Auge in der üblichen Weise verschlossen, jedoch die optische Achse des offenen Auges durch einen chirurgischen Eingriff rotiert wird (Singer et al. 1979,a; 1982). Die Modifikationen lassen sich ebenfalls durch künstliche Induktion von Weitwinkelstrabismus durch Verlagerung der extraokularen Muskeln (Singer et al., 1979,b) verhindern. In diesen Fällen ist das Kontursehen selbst unbehindert, aber die abnormalen Augenpositionen führen zu starken Störungen in der visuo-motorischen Koordination der Tiere. Zunächst führen die retinalen Signale zu fehlerhaften visuo-motorischen Reaktionen. Schon nach wenigen Tagen ignorieren die Tiere jedoch die visuellen Reize fast vollkommen. In dieser Phase beeinflussen retinale Signale die okulare Dominanz cortikaler Neurone nicht mehr.

Diese Ergebnisse legen nahe, daß retinale Signale die Entwicklung cortikaler Funktionen nur dann beeinflussen, wenn die Tiere diesen Signalen ihre Aufmerksamkeit schenken und visuelle Information zur Kontrolle ihres Verhaltens verwenden. Die Plastizität im visuellen Cortex würde damit einer zentralen Kontrolle unterliegen (Singer, 1979). Für eine zentrale Kontrolle gibt es direkte Hinweise. Eine Zerstörung diencephaler Strukturen kann die Plastizität im visuellen Cortex verhindern (Singer, 1982). Ferner erwies es sich als möglich, auch in anästhesierten Tieren durch monokulare Lichtreizung Veränderungen in der okularen Dominanz cortikaler Neurone zu erzielen, wenn diese Lichtreize mit der Aktivierung mesencephaler und diencephaler Projektionen verbunden waren (Singer und Rauschecker, 1982). Wie im folgenden Abschnitt ausgeführt, erfolgt die zentrale Kontrolle möglicherweise über unspezifische noradrenerge und cholinerge Afferenzen zum visuellen Cortex.

Es gibt Hinweise, daß die Zerstörung catecholaminerger Projektionsfasern mit dem Neurotoxin 6-Hydroxydopamin während einer Periode monokularer Deprivation die Verschiebung in der Okulardominanzverteilung verhindert (Pettigrew und Kasamatsu, 1978; Kasamatsu und Pettigrew, 1979). Die Cortexzellen werden zwar durch Lichtreize erregt, plastische Veränderungen bleiben jedoch aus. Durch lokale Mikroperfusion von cortikalem Gewebe mit Noradrenalin (NA) konnte die Plastizität der Sehrinde wiederhergestellt werden (Pettigrew und Kasamatsu, 1978; Kasamatsu et al., 1979). Dies legt eine indirekte Kontrolle der visuellen Plastizität durch noradrenerge Projektionssysteme nahe. Eine Reihe von Arbeiten, die in der Folgezeit erschienen, widersprachen jedoch dieser These. Werden die catecholaminergen Projektionen vor der monokularen Deprivation zerstört, so bleibt der Cortex weiterhin plastisch (Bear et al., 1983; Bear und Daniels, 1983; Daw et al., 1985,a). Das gleiche Resultat erhält man, wenn das noradrenerge System mit einem anderen Neurotoxin (Daw et al., 1985,b) oder durch eine lokale Läsion im lateralen Hypothalamus (Daw et al., 1984) ausgeschaltet wird. Die Widersprüchlichkeit in Bezug auf die Rolle von NA bei der cortikalen Plastizität konnten erst kürzlich von M.F. Bear und

W. Singer gelöst werden. Es wird angenommen, daß das cholinerge System eine wichtige Komponente des diencephalen aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems ist (Singer, 1979). Die Untersuchungen zur zentralen Kontrolle der neuronalen Plastizität (s.o.) legten daher nahe, daß dem cholinergen System eine Bedeutung bei den erfahrungsabhängigen Modifikationen zukommt (siehe auch Sillito, 1983). M.F. Bear und W. Singer (1986) berichten nun, daß weder die alleinige Zerstörung des noradrenergen noch die des cholinergen Systems die visuelle Plastizität beeinflußt. Erst eine kombinierte Ausschaltung von beiden modulatorischen Systemen verhinderte aktivitätsabhängige Langzeitveränderungen im visuellen Cortex (Abb. 14). Offensichtlich sind also beide Systeme, das noradrenerge und das cholinerge, an der Kontrolle der visuellen Plastizität beteiligt, wobei ein System den Verlust des jeweils anderen kompensieren kann. Die Autoren fanden ferner, daß das von Pettigrew und Kasamatsu angewandte Neurotoxin 6-Hydroxydopamin nicht nur die catecholaminergen Projektionen zerstört, sondern auch die Wirkung von Acetylcholin (ACh) antagonisiert. Nach dem Protokoll von Pettigrew und Kasamatsu wurde also gleichzeitig das noradrenerge und das cholinerge System blockiert.

Neuere Ergebnisse weisen auch auf eine Beteiligung von N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren bei der neuronalen Plastizität im visuellen Cortex hin. Erstens konnten durch lokale intracortikale Infusion des NMDA-Antagonisten 2-Amino-5-Phosphonovalerat (APV) sowohl die Entwicklung eines scharfen Orientierungstunings als auch die Verschiebung der okularen Dominanz nach monokularer Deprivation blockiert werden (Kleinschmidt et al., 1986). Zweitens wurde die Verschiebung der Okulardominanzverteilung durch wiederholte Ketamin-Injektionen, die unmittelbar auf 20-minütige monokulare Expositionen folgten, verhindert (Rauschecker und Hahn, 1987). Es ist bekannt, daß Ketamin mit den NMDA-Rezeptoren interagiert (Thomson et al., 1985) und diese nicht-kompetitiv blockiert (als Review: Watkins und Olverman, 1987).

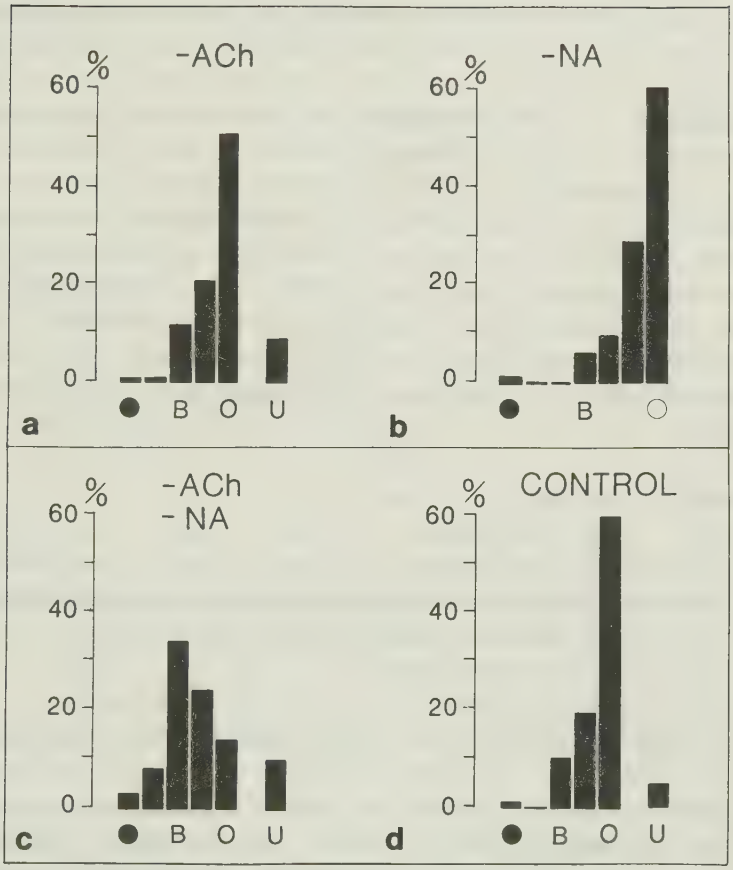



Abb. 14: Kontrolle der cortikalen Plastizität durch Neuromodulatoren. Die alleinige Ausschaltung des cholinergen (a) oder des noradrenergen Systems (b) hat keinen Einfluß auf die cortikale Plastizität. In den Okulardominanzverteilungen ergibt sich kein signifikanter Unterschied zu unbehandelten, monokular deprivierten Kontrolltieren (d). Erst die kombinierte Ausschaltung beider neuromodulatorischer Systeme verhindert die erfahrungsabhängigen Langzeitmodifikationen (c). Konventionen wie in Abb. 10; "B" entspricht der Okulardominanzklasse "3", "U" bezeichnet visuell nicht stimulierbare Neurone. Der Okulardominanzverteilung in (b) liegt eine sieben Klassen umfassende Skala zugrunde. Nach Bear et al., 1983 und Bear und Singer, 1986; verändert.

Die meisten Daten über aktivitätsabhängige Langzeitveränderungen neuronaler Antworteigenschaften stammen von Untersuchungen über die Plastizität der Okulardominanz. Bilaterale Ausschaltung propriozeptiver Signale vom Auge verhindert aber nicht nur die Veränderung der Okulardominanz bei monokularer Deprivation (Buisseret und Singer, 1983), sondern auch die Entwicklung normaler Orientierungsselektivität cortikaler Neurone (Trotter et al., 1981). Lokale, intracortikale Infusion von 6-Hydroxydopamin interferiert nicht nur mit Okulardominanz, sondern auch mit der Plastizität der Richtungsselektivität (Daw et al., 1983). Diese Resultate stützen die These, daß für die Plastizität der Okulardominanz, der Orientierungsselektivität und der Richtungsselekivität sehr ähnliche, wenn nicht sogar die gleichen Mechanismen verantwortlich sind.

Zusammenfassend läßt sich feststellen:

- Die neuronale Plastizität hat eine Schwelle, welche überschritten werden muß, um erfahrungsabhängige Modifikationen zu induzieren; sie ist nicht gleich der Potentialschwelle zur Generierung postsynaptischer Aktionspotentiale.

- Neuronale Plastizität tritt nicht in anästhesierten Tieren auf.

- Neuronale Plastizität ist von der Integrität mindestens eines von zwei neuromodulatorischen Systemen, dem cholinergen und dem noradrenergen, abhängig; diese Systeme sind wahrscheinlich die Mediatoren der "zentralen Kontrolle" (vgl. Singer, 1979).

- Neuronale Plastizität erfordert die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren.

Die Kenntnisse über die neuronale Plastizität im visuellen Cortex stammen fast ausschließlich aus Populationsanalysen. Man führt eine experimentelle Manipulation durch, z.B. eine monokulare Deprivation

und untersucht die resultierenden Veränderungen nach dieser Manipulation an einer Population von Neuronen. Diese experimentelle Vorgehensweise hat jedoch bestimmte Nachteile (vgl. Sillito; 1986):

- Die nachträgliche Populationsanalyse macht es unmöglich, Veränderungen neuronaler Antworteigenschaften direkt zu studieren.

- Wird die monokulare Deprivation mit einer Applikation pharmakologisch wirksamer Substanzen verbunden, so kann dies eine Reihe von unspezifischen Effekten nach sich ziehen. Jede experimentelle Intervention, die die normale Funktionsweise des Cortex massiv beeinträchtigt, kann auch die Plastizität im visuellen Cortex verhindern (z.B. intracortikale TTX-Injektionen). Eine Aussage über spezifische Mechanismen cortikaler Plastizität ist kaum möglich.

Es erscheint daher sinnvoll, derartige Studien durch Einzelzellanalysen zu ergänzen. Im Idealfall können so plastische Modifikationen von Antworteigenschaften direkt an einzelnen Neuronen während einer Ableitung im akuten Versuch untersucht werden.

Wie schon erwähnt, reicht jedoch eine einfache, repetitive visuelle Stimulation in anästhesierten Tieren nicht aus, um aktivitätsabhängige Langzeitveränderungen neuronaler Antworteigenschaften zu induzieren. Es wurde daher der Versuch unternommen, während einer Einzelzellableitung den Effekt der Anästhesie durch lokale, ionophoretische Applikation von ACh, NA, NMDA und L-Glutamat (GLU) zu kompensieren. ACh, NA und NMDA wurden wegen ihrer schon bekannten Rolle bei der neuronalen Plastizität appliziert, GLU wegen seiner Eigenschaft als möglicher endogener Agonist des NMDA-Rezeptors (als Review: Watkins und Olverman, 1987) und wegen seiner depolarisierenden Wirkung, die den $Mg^{2+}$-Block der an den NMDA-Rezeptor gekoppelten Ionophore aufheben kann. Im einzelnen wurde versucht, Antworten auf folgende Fragen zu finden:

- Wie wirken die einzelnen applizierten Substanzen bei direkter ionophoretischer Applikation?

- Können durch repetitive visuelle Stimulation, gepaart mit ionophoretischer Applikation von ACh, NA, NMDA und GLU, Änderungen neuronaler Antworteigenschaften induziert werden, die die Zeit der Ionophorese überdauern?

- Wenn Änderungen eintreten, welcher Art sind sie?

- Sind zwischen Okulardominanz, Orientierungspräferenz und Richtungsselektivität Unterschiede in der Art der Modifikation festzustellen?

- Gibt es eine Transmitterspezifität für bestimmte Änderungen?

- Gibt es Unterschiede zwischen simplen und komplexen Zellen?

- Wie lange halten die Änderungen der Antworteigenschaften an?

- Müssen visuelle Stimulation und ionophoretische Applikation gleichzeitig erfolgen, um Veränderungen zu induzieren?

- Sind Modifikationen neuronaler Antworteigenschaften auch in erwachsenen Tieren außerhalb der kritischen Phase möglich?

## 2. Material und Methoden

### Elektrophysiologie und applizierte Substanzen

Die Untersuchungen wurden an 28 vier- bis sechs-Wochen alten sowie an 4 erwachsenen Katzen durchgeführt. Die Vorbereitungen für das elektrophysiologische Experiment entsprachen denen in Teil II (vgl. S. 24). Die i.v. applizierte Pentobarbital-Anästhesie wurde in 18 Tieren durch dem Lachgas beigemischtes Halothan (0,2 - 0,4%) ersetzt. Die für die Ionophorese verwendeten Substanzen waren Acetylcholin-Chlorid (ACH; 2 M; pH 4,5), Noradrenalin-Hydrochlorid

(NA; 0,2 M; pH 3,8), N-Methyl-D-Aspartat (NMDA; 50 mM; pH 8) und L-Glutamat (GLU; 0,1 M; pH 8,5). In einigen der ersten Experimente wurde $\gamma$-Aminobuttersäure (GABA; 1 M; pH 3,5) zur Unterdrückung der Spontanaktivität während der "Konditionierungsphase" eingesetzt (vgl. Abb. 16). Alle Substanzen wurden von Sigma bezogen. Der pH wurde entweder mit HCL oder mit NaOH eingestellt. Die Substanzen wurden dann in verschiedene Kanäle einer aus 7 Einzelpipetten bestehende Mikroelektrode gefüllt. Der Durchmesser der Spitze betrug 2 - 4 µm (Abb. 15). Eine Einzelpipette enthielt eine 2 M NaCl-Lösung für Ausgleichsströme. Durch einen Ausgleichsstrom können Stromartefakte reduziert werden; der Ausgleichsstrom ergibt sich aus der Summe der applizierten Einzelströme, besitzt aber umgekehrte Polarität. Die DC-Widerstände der einzelnen Pipetten betrugen zwischen 10 M$\Omega$ und 400 M$\Omega$. Die Ableitelektrode (Spitzendurchmesser < 1 µm) wurde um ca. 20° gebogen und so an die Multipipettenelektrode geklebt, daß die Ableitelektrode zwischen 30 µm und 50 µm über die Ionophoresepipetten hinausragte. Dieses Arrangement reduzierte die Stromartefakte und führte eher zu einer Applikation der verwendeten Substanzen im Dendritenbereich, wenn die Elektrode senkrecht zur cortikalen Laminierung in den visuellen Cortex eingeführt wurde. Die Ableitelektrode war mit einer 1,5 M Kaliumcitratlösung gefüllt; die DC-Widerstände variierten zwischen 10 M$\Omega$ und 30 M$\Omega$. Die jeweiligen Rückhalte- und Ejektionsströme sind Tab. III zu entnehmen.

Konditionierung einer Zelle und Auswertung der Daten

Nach der Isolierung einer Einzelzelle wurde deren rezeptives Feld zunächst mit Hilfe einer "Handlampe" analysiert. Die Handlampe lieferte als Lichtreize "Balken", deren Länge, Breite und Orientierung variiert werden konnte. Mit Hilfe dieser Lampe war es möglich, Antwortqualität, Okulardominanz, Orientierungspräferenz, Orientierungstuning und Richtungsselektivität zu bestimmen und eine Entscheidung zugunsten einer von zwei physiologisch unterscheidbaren Zelltypen (simple und komplexe Zellen - siehe S. 8) zu fällen. Dann

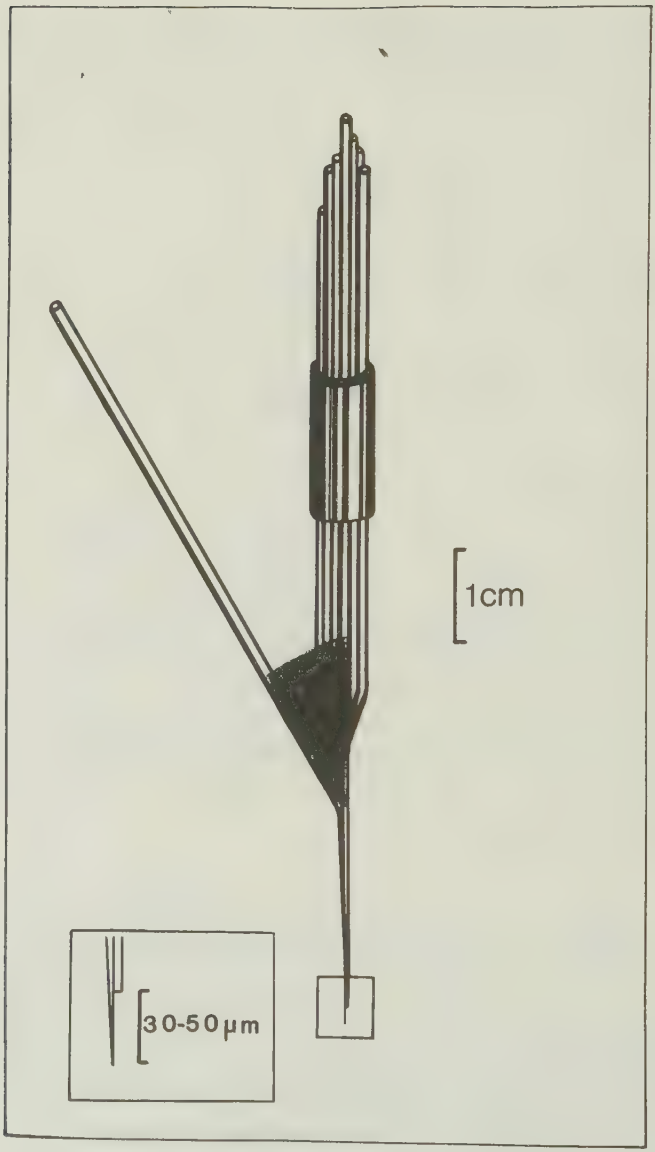



Abb. 15: Zeichnung einer Ionophoreseelektrode mit angeklebter Ableitelektrode. Nähere Erläuterungen im Text.

| | RETENTION CURRENTS | EJECTION CURRENTS |
|---|---|---|
| ACh | − 8 nA | +20 to +50 nA |
| NA | − 8 nA | +20 to +70 nA |
| NMDA | +12 nA | − 2 to −18 nA |
| GLU | +10 nA | − 5 to −20 nA |
| GABA | − 9 nA | + 1 to +10 nA |

Tab. III: Rückhalte- und Ejektionsströme der einzelnen Substanzen.

wurde mit Hilfe eines opto-mechanischen Stimulators ein bewegter Lichtbalken angemessener Größe auf die 1,14 m vor dem Versuchstier befindliche Leinwand projiziert. Die Antworten auf den Lichtreiz wurden digitalisiert. Mit Hilfe eines Laborcomputers (PDP 8) wurden Peristimulus-Time-Histogramme (PSTHs) erstellt und als Summe von 10 - 15 Epochen dargestellt. Die PSTHs wurden immer mit dem in Bezug auf Okulardominanz und Orientierungspräferenz optimalen Reiz und mit mindestens einem suboptimalen Reiz aufgenommen. Aufgrund der Bestimmung der rezeptiven Felder mit der Handlampe und den erstellten PSTHs konnten die Antworten der Neurone auf den jeweils optimalen Reiz entsprechend ihrer Antwortgüte in eine von 4 Klassen eingeteilt werden. Die Antwortklassen entsprachen denen in Teil II aufgeführten (vgl. S. 29). In die noch zu beschreibenden Versuche wurden nur solche Neurone einbezogen, die die Kriterien der Klassen "3" und "4" erfüllten, um Fehler durch spontane Änderungen von Antworteigenschaften auszuschließen.

Bevor die Versuche, neuronale Antworteigenschaften zu verändern, begonnen wurden, erschien es sinnvoll, in Vorversuchen die Stabilität neuronaler Antworten der Klasse "3"- und Klasse "4"-Zellen über einen längeren Zeitraum zu verfolgen. Zu diesem Zweck wurden bei 2 jungen Katzen in Abständen von 10 min Histogramme

von Antworten auf optimale und suboptimale Reize aufgenommen. So konnte die Stabilität von neuronalen Antworten über einen Zeitraum von bis zu 60 min (längster gewählter Ableitzeitraum pro Zelle) verfolgt werden. Die Ergebnisse wurden durch Langzeitableitungen bei 4 jungen Katzen ergänzt, bei denen mehrere Histogramme mit bis zu 60 min Gesamtdauer aufgenommen und analysiert wurden.

Bei den Neuronen, bei denen Veränderungen in den Antworteigenschaften hervorgerufen werden sollten, wurden zunächst die PSTHs von Antworten auf den optimalen und auf einen suboptimalen Reiz erstellt. Die Messungen wurden in der Regel nach 10 min wiederholt, um die Stabilität der Antworteigenschaften erneut zu überprüfen. Bei 37 Neuronen wurde zusätzlich die Wirkung der Neuromodulatoren ACh und NA sowie die der erregenden Aminosäuren NMDA und GLU untersucht. Daran anschließend wurde die Antwort des Neurons auf den suboptimalen Reiz mit ionophoretischer Applikation einer oder mehrerer Substanzen gepaart (Abb. 16). Es gibt im wachen Tier voraussichtlich kein genau definiertes Zeitintervall in der Aktivierung von Neuromodulatoren und erregenden Aminosäuren. Wahrscheinlich ist die Aktivierung mehr oder weniger überlappend. Um die Situation in einem wachen, aufmerksamen Tier zu imitieren, erschien es daher günstig, Neuromodulatoren und erregende Aminosäuren gleichzeitig zu applizieren. Entsprechend wurde in den ersten Konditionierungsexperimenten ein Cocktail aus Neuromodulatoren und erregenden Aminosäuren verwendet. In späteren Experimenten wurde die Anzahl der gleichzeitig applizierten Substanzen reduziert, um die Wirkungen der einzelnen "Transmitter" genauer zu untersuchen. Die Stromstärke der Ionophorese wurde so eingestellt, daß während der Paarung eine Erhöhung der Antwort erfolgte. Bei den applizierten Dosen hatten ACh und NE keinen oder nur geringen Einfluß auf die Ruheaktivität, während NMDA und insbesondere GLU Aktionspotentiale auslösen konnten. Der Beginn der zwischen 2 und 5 sec dauernden Ionophorese-Pulse wurde so gewählt, daß die erregende Wirkung der Substanzen maximal war, wenn der Lichtbalken das rezeptive Feld durchlief. Die Paarung wurde alle 20 sec wiederholt. Insgesamt wurden die Paarungen über einen

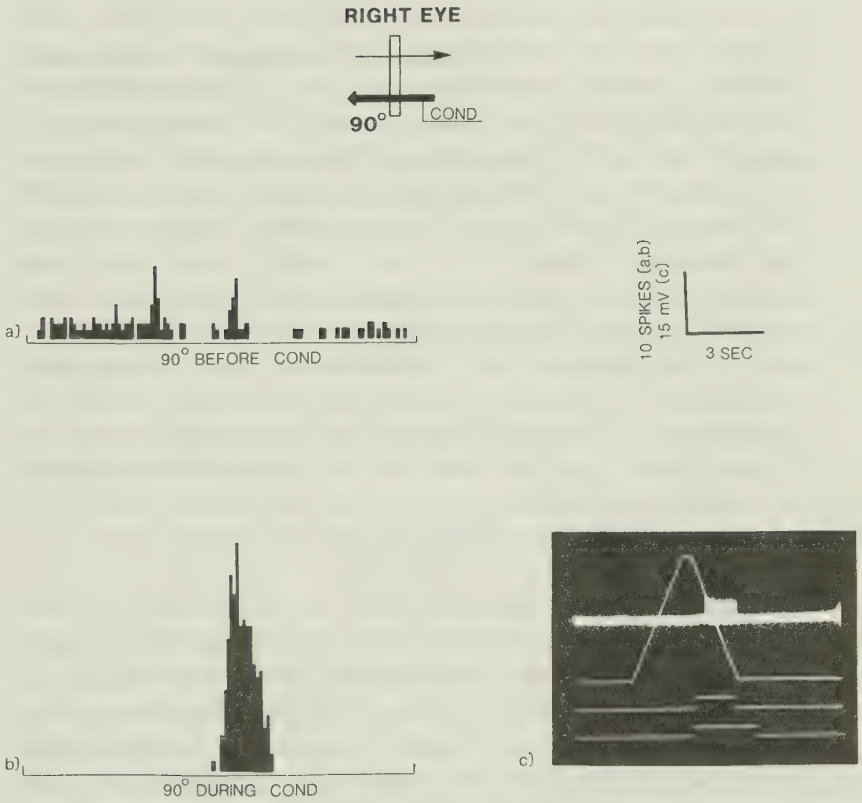



Abb. 16: Paarung der Antwort einer Zelle auf einen suboptimalen (90° orientierter Lichtbalken, Stimulation des rechten Auges) Reiz mit der Applikation von ACh, NA, NMDA und GLU. Der in der Abbildung oben stehende Balken soll den Lichtbalken und seine Orientierung symbolisieren, die Pfeile geben die Bewegungsrichtung des Lichtbalkens an. a) PSTH, zusammengestellt aus 10 Epochen. Die Antworten des Neurons auf die Hin- und Rückbewegung des Lichtbalkens sind als Spitzen im Histogramm zu erkennen. Das Histogramm wurde vor Beginn einer Paarungssequenz (als "Konditionierung" bezeichnet, siehe Text) aufgenommen. b) PSTH derselben Zelle, ebenfalls aus 10 Epochen erstellt, während der Konditionierung. Die Konditionierung wurde immer nur für eine Bewegungsrichtung durchgeführt; hier wurde die Antwort auf die Rückwärtsbewegung des Lichtbalkens mit ionophoretischer Ejektion von ACh (+25 nA), NA (+25 nA), NMDA (-6 nA) und GLU (-15 nA) gepaart. Die Paarung führte zu einem wesentlichen Anstieg in der Aktivität während der Stimulation. Die Spontanaktivität wurde in diesem Fall durch eine geringe

Zeitraum von 30 - 35 min durchgeführt; dies entspricht einer Gesamtanzahl von ca. 100 Paarungen. Der Vorgang der Paarungen wurde in Anlehnung an ähnlich durchgeführte Studien (Tsumoto und Freemann, 1981; Frégnac et al., 1984; Morrell et al., 1983) "Konditionierung" genannt. Der Begriff "Konditionierung" kann in diesem Zusammenhang allerdings nicht mit dem Konditionierungsbegriff, wie er aus der Verhaltensphysiologie bekannt ist, gleichgesetzt werden. Nach der Konditionierung wurde 2 - 3 min nicht stimuliert, um sicherzustellen, daß die Wirkung der Agonisten vor der Aufnahme der weiteren Histogramme abgeklungen war. In Vorversuchen zeigte sich, daß sich Histogramme,welche 2 bis 3 min nach 2 bis 5 sec dauernden Ionophorese-Pulsen aufgenommen wurden, nicht von vor der Ionophorese aufgenommenen Histogrammen unterschieden. Die PSTHs wurden dann in der gleichen Weise von den Antworten auf suboptimale und optimale Reizparameter zusammengestellt wie vor der Konditionierung und miteinander verglichen.

Veränderungen in den Antworteigenschaften wurden a) durch den Vergleich der PSTHs vor und nach der Konditionierung und b) durch den Vergleich der PSTHs bei suboptimaler und optimaler Stimulation festgestellt. Von den bei insgesamt 48 Zellen durchgeführten und gewerteten Konditionierungen wurde, insbesondere in zweifelhaften Fällen, bei 27 Zellen (56%) der Vergleich der Histogramme durch eine quantitative Analyse ergänzt. Hierbei wurde zunächst die Anzahl der in der Antwort enthaltenen Aktionspotentiale bestimmt. Als Antwort

---

GABA-Applikation (+3 nA) unterdrückt, um das Signal/Rauschverhältnis zu verbessern. c) Darstellung einer Einzelpaarung in einer Epoche. Das Bild wurde während der Konditionierung vom Oszilloskop abphotographiert. Erste Spur: abgeleitetes Potential; zweite Spur: Bewegung des Lichtbalkens, die Vorwärtsbewegung ist durch die positive, und die Rückwärtsbewegung durch die negative Steigung angedeutet; dritte Spur: Ionophorese-Puls; vierte Spur: Öffnungszeit einer Blende, die die unidirektionale Stimulation erlaubte.

wurde dabei der Bereich im PSTH definiert, in dem die Aktionspotentialhäufigkeit von der während der Ruheaktivität abwich. Von der Anzahl der in diesem Bereich enthaltenen Aktionspotentiale wurde die Anzahl der spontan auftretenden Aktionspotentiale subtrahiert. Nun wurde die für die Antwort vor der Konditionierung erhaltene Anzahl der Spikes gleich 100% gesetzt und die Anzahl der Spikes nach der Konditionierung als prozentuale Änderung ausgedrückt. Der so erhaltene Wert für die optimale Stimulation wurde schließlich von dem Wert der suboptimalen (konditionierten) Stimulation subtrahiert. Zusammenfassend läßt sich das Verfahren durch folgende Formel beschreiben:

$$D = (x_c - 100_c) - (x_o - 100_o)$$

Dabei sind:

- $D$ : Differentielle Änderung der Antworten, angegeben in %;
- $x_c$ : Konditionierte Antwort nach Konditionierung in %;
- $100_c$ : Konditionierte Antwort vor Konditionierung, als 100% gesetzt.
- $x_o$ : Optimale Antwort nach Konditionierung, in %;
- $100_o$ : Optimale Antwort vor Konditionierung, als 100% gesetzt.

Durch die Angabe einer differentiellen Änderung können unspezifische Variabilitäten der Erregbarkeit, die die konditionierten und optimalen Antworten in gleicher Weise betreffen, ausgeglichen werden. Wenn die differentiellen Änderungen |80%| übertrafen, wurden die Modifikationen in den Antworteigenschaften als durch die Konditionierung induziert betrachtet (siehe Ergebnisse, S. 58-61).

Die vollständige Sequenz (Charakterisierung des Neurons - Stabilitätsprüfung - "Transmitterprüfung" - Konditionierung mit Histogrammaufnahme (evtl. mit versch. Substanzen) - Bestimmung der Dauer der Antwortmodifikation) erforderte in der Regel eine ca. drei- bis vierstündige Ableitung von einer Zelle. Diese waren mit

den relativ dicken Multikanalelektroden nicht leicht zu erhalten. Außerdem war die richtige Justierung des Ejektionsstromes ein kritischer Parameter. Ein zu hoch eingestellter Ejektionsstrom führte insbesondere bei den erregenden Aminosäuren häufig vor Ablauf der 30 min Konditionszeit zum Zelltod. Insgesamt konnten pro Versuch nur etwa 2 - 3 Neurone konditioniert werden.

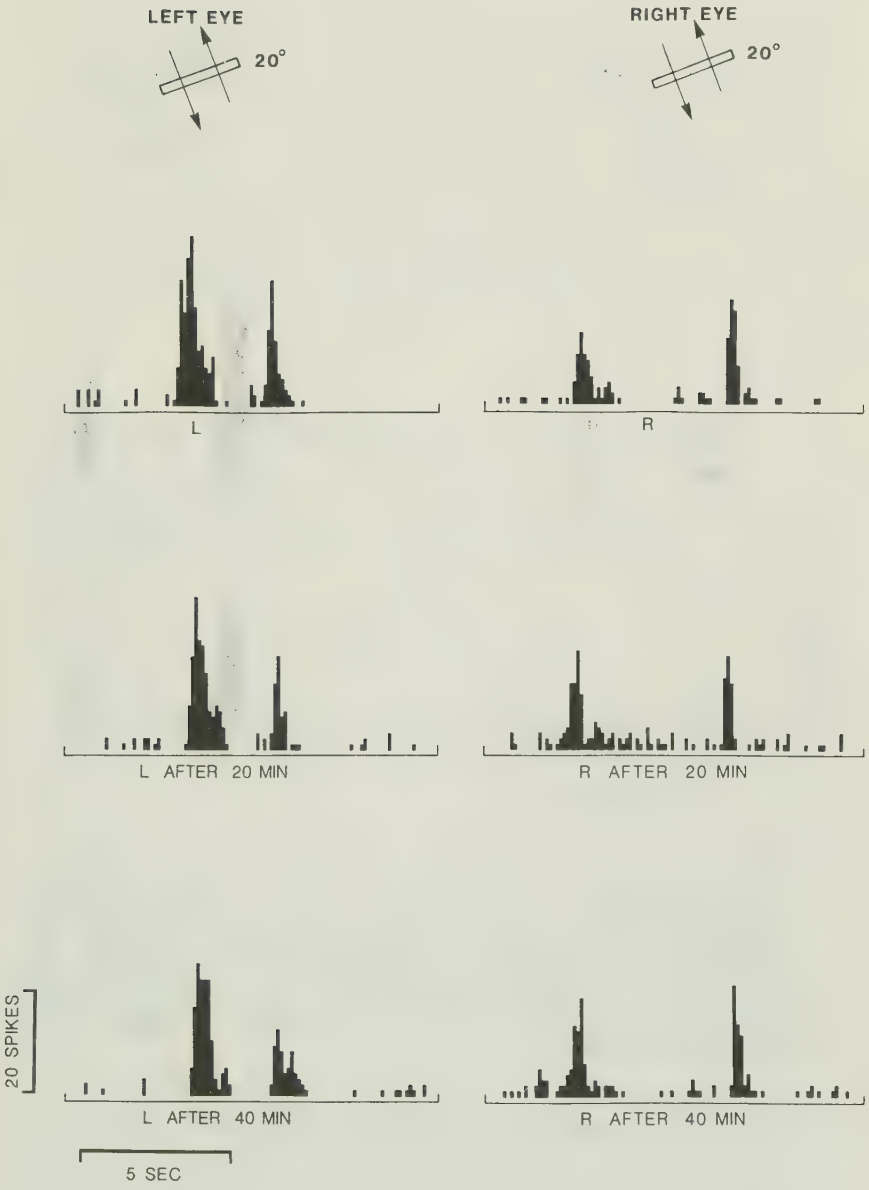
## 3. Ergebnisse

### Stabilität neuronaler Antworten

Die Stabilität neuronaler Antworten auf visuelle Reize wurde in 36 Zellen überprüft. Es wurde festgestellt, daß die Okulardominanz, die Orientierungspräferenz und die Richtungsselektivität in den hier untersuchten Neuronen relativ stabil war. Zur Überprüfung der Stabilität wurden Histogramme der Antworten über einen Zeitraum von bis zu 60 min zusammengestellt. Es wurden nur solche Neurone berücksichtigt, die in die Antwortqualitätsklassen "3" und "4" eingeordnet worden waren. In 31 der 36 Zellen blieben die Änderungen in den Antwortamplituden unter +/-40% um einen Mittelwert (Abb. 17). Selbst in den Fällen, in denen Fluktuationen feststellbar waren, betrafen sie die Antworten auf optimale und suboptimale Stimuli in gleicher Weise (Abb. 18). Sie waren also unspezifisch und bewirkten keine spontanen Änderungen in der Okulardominanz, der Orientierungspräferenz oder der Richtungsselektivität. Diese

---

Abb. 17: Stabilität neuronaler Antworten im anästhesierten Tier. Die PSTHs zeigen die Antworten eines Neurons auf Stimulation des linken Auges (L-linke Spalte) und des rechten Auges (R-rechte Spalte) mit einem schrägen, 20° orientierten Lichtbalken. Die Histogramme wurden in Abständen von 10 min aufgenommen. Die abgebildeten Histogramme sind 20 bzw. 40 min - wie angezeigt - nach dem ersten Histogramm aufgezeichnet worden.


LEFT EYE
20°
RIGHT EYE
20°
L
R
L AFTER 20 MIN
R AFTER 20 MIN
20 SPIKES
L AFTER 40 MIN
R AFTER 40 MIN
5 SEC

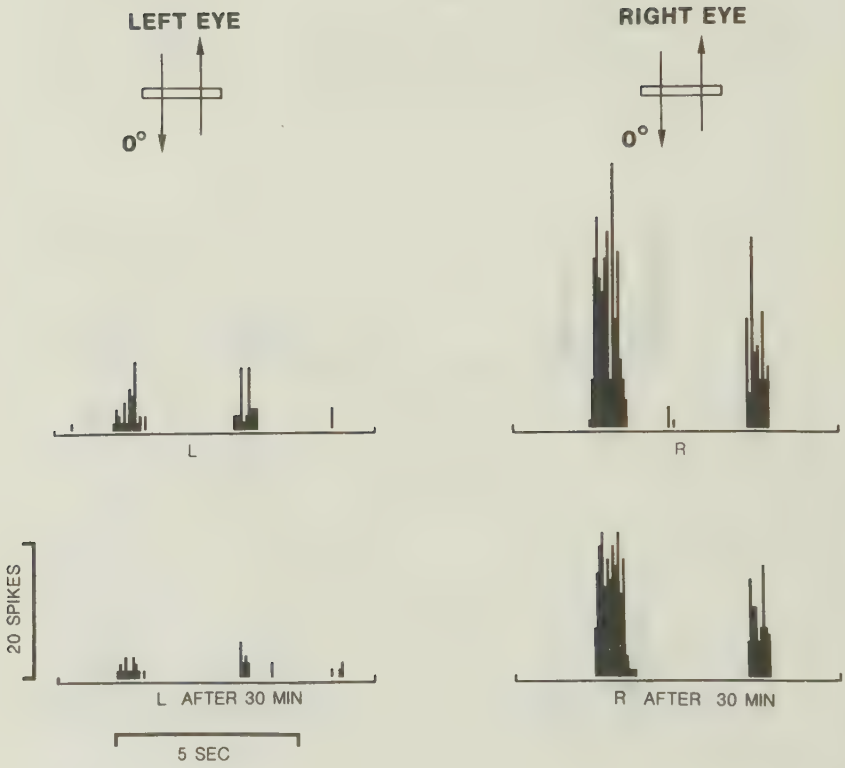



Abb. 18: Variabilität einer neuronalen Antwort, wie sie gelegentlich beobachtet werden kann. Die unteren Histogramme wurden 30 min nach den oberen aufgezeichnet. Die hier gezeigte Reduktion der Erregbarkeit ist jedoch unspezifisch, d.h. sie betrifft alle Antworten in nicht selektiver Weise. Es kommt weder zu spontanen Änderungen in der Okulardominanz noch zu spontanen Änderungen in der Richtungsselektivität.

Ergebnisse entsprechen denen von Macy et al. (1982), die in einer Untersuchung über die Stabilität der Okulardominanz keine spontanen Änderungen beobachteten. Auch Henry et al. (1973) und Heggelund und Albus (1978) berichten, daß die Orientierungspräferenz trotz möglicher Fluktuationen in der Erregbarkeit nicht variiert. Bereits 1962 verwiesen Hubel und Wiesel auf die Stabilität cortikaler rezeptiver Felder. In den vorliegenden Untersuchungen wurden daher Veränderungen in den Antworteigenschaften als spezifisch und durch die Konditionierung induziert betrachtet, wenn diese selektiv waren und die differentielle Änderung |80%| überschritt.

Die Wirkungen von Neuromodulatoren und erregenden Aminosäuren

Bei insgesamt 37 Neuronen wurden die Wirkungen der Neuromodulatoren ACh und NA sowie die der erregenden Aminosäuren NMDA und GLU untersucht. Dazu wurde etwa 10 bis 20 sec nach Beginn der Ionophorese ein PSTH aufgenommen. In einigen Fällen mußte die Aufnahme der PSTHs frühzeitig abgebrochen werden. Dies erfolgte dann, wenn die erregende Wirkung einer Substanz so groß war, daß eine Schädigung der Zelle nicht hätte ausgeschlossen werden können. Eine Konditionierung erfolgte jedoch nur, wenn die Antworten wieder Kontrollwerte erreichten. Ziel dieser Untersuchung war es, vor der Konditionierung festzustellen, welche Substanzen unter den jeweiligen Bedingungen erregend und welche hemmend wirkten. Hemmende Substanzen wurden für die anschließende Konditionierung nicht benutzt.

Acetylcholin

Der Effekt einer ACh-Applikation wurde bei 34 Neuronen studiert. Bei 19 Zellen (56%) wirkte ACh erregend, bei 9 Neuronen (26%) hemmend und bei 6 Zellen (18%) blieb die ACh-Applikation ohne Effekt. Bei 10 Zellen verbesserte ACh die Antwort, ohne die Spontanaktivität zu

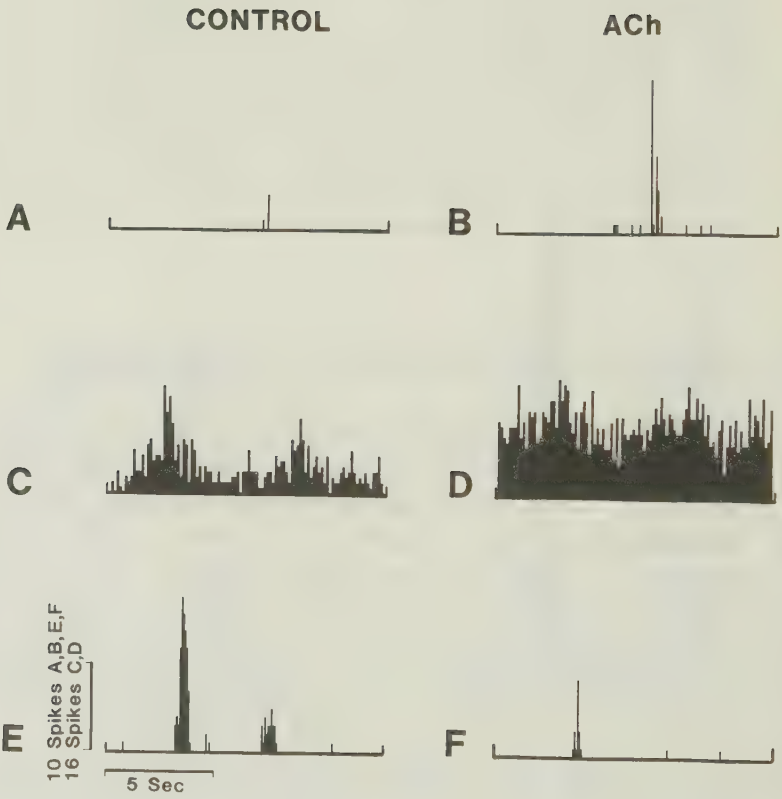



Abb. 19: Darstellung der unterschiedlichen Wirkungen von ACh. In der linken Spalte sind die Antworten ohne ACh-Applikation dargestellt, in der rechten bei kontinuierlicher ACh-Ionophorese. Nähere Erläuterungen im Text. Die Ionophorese-Stromstärken waren: B: +25 nA, D: +20 nA, F: +20 nA.

beeinflussen (Abb. 19 A, B), die erregende Wirkung konnte aber auch das Signal/Rauschverhältnis verschlechtern (bei 9 Zellen - Abb. 19 C, D). Eine hemmende Wirkung von ACh ist in Abb. 19 E, F dargestellt.

Noradrenalin

Die Wirkung von NA wurde bei 15 Neuronen untersucht. In 3 Fällen (20%) wirkte NA erregend, in 6 Fällen (40%) hemmend und in weiteren 6 Fällen (40%) gab es keinen offensichtlichen Effekt. Die erregenden Einflüsse auf eine Zelle waren komplex. In einem Fall wurde selektiv die Antwort verbessert und die Spontanaktivität unterdrückt (Abb. 20 A, B). In einem anderen Fall (Abb. 20 C, D) erhöhte sich die Spontanaktivität, ohne daß die Antwort verbessert wurde. Abb. 20 E, F zeigt einen hemmenden Einfluß von NA.

N-Methyl-D-Aspartat

Bei 13 von 18 getesteten Zellen (72%) wirkte NMDA erregend, bei den verbleibenden 5 Zellen (28%) wurde kein Effekt festgestellt. Bei diesen 5 Neuronen wurden allerdings nur geringe Ejektions-Stromstärken verwendet. Die Wirkung von NMDA war schwer zu kontrollieren. Eine sehr kleine Ejektionsstromstärke (-1 bis -3 nA) konnte ineffektiv sein. Eine Erhöhung des Ejektionsstromes führte häufig zu lange anhaltenden "Bursts", auf die ein Depolarisationsblock oder der Zelltod folgen konnte. Dies war nur durch rasches Ausschalten der NMDA-Ionophorese, evtl. verbunden mit einer geringen GABA-Applikation, zu verhindern (Abb. 21). Die unzureichende Effektivität kleiner Stromstärken ist wahrscheinlich auf den $Mg^{2+}$-Block der "NMDA-Ionophore" zurückzuführen, der erst bei höheren Stromstärken überwunden werden kann. Um diese Applikationsschwierigkeiten bei der Konditionierung zu umgehen, wurde NMDA in der Regel zusammen mit GLU appliziert. Die depolarisierende Wirkung von GLU (s.unten) kann den $Mg^{2+}$-Block so weit reduzieren, daß mit geringeren MMDA-Ejektionsströmen gearbeitet werden kann.

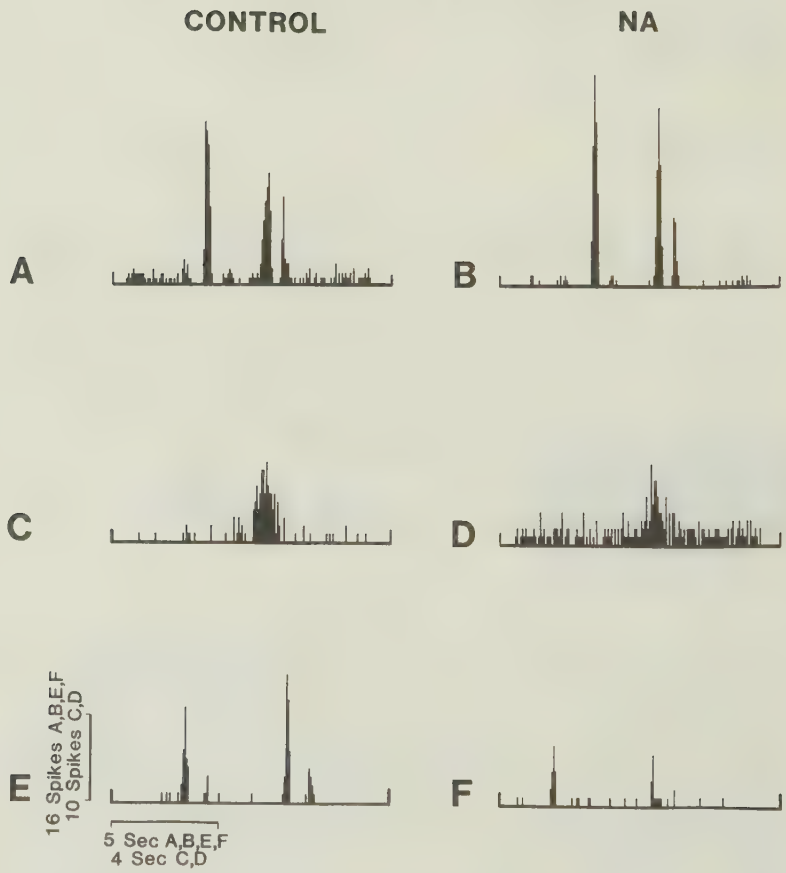



Abb. 20: Darstellung der unterschiedlichen Wirkungen von NA. Die linke Spalte zeigt die Antworten ohne Ionophorese, die rechte Spalte die Antworten mit NA-Ionophorese. Nähere Erläuterungen im Text. Ionophorese-Stromstärken: B: +30 nA, D: +25 nA, F: +15 nA.

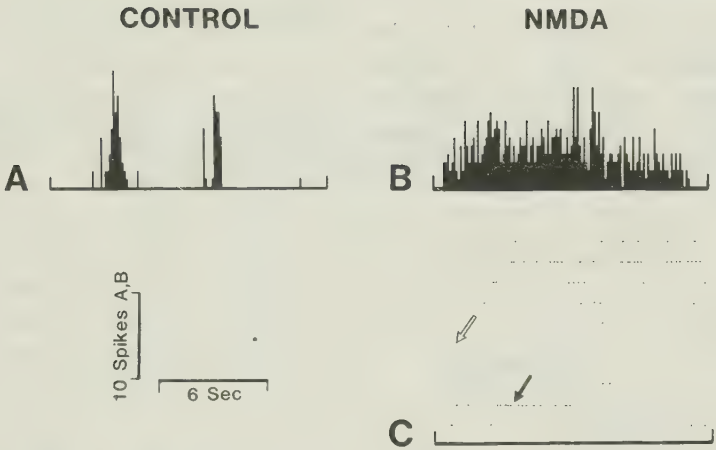



Abb. 21: Darstellung der Wirkung von NMDA, A: Antwort der Zelle vor der Ionophorese, B: während der Ionophorese. Die Ionophorese konnte jedoch nicht kontinuierlich durchgeführt werden, wie in C gezeigt. Das Punkt-Histogramm entspricht dem in B gezeigten Balken-Histogramm, die einzelnen Spuren wurden in der Reihenfolge von unten nach oben aufgenommen. Der zunächst auf -10 nA eingestellte Ejektionsstrom löste einen hochfrequenten "Burst" aus. Um eine Schädigung des Neurons auszuschließen, wurde der Ionophoresestrom ausgeschaltet und ein Haltestrom von +12 nA angelegt (schwarzer Pfeil). Nach einigen Sekunden (weißer Pfeil) wurde der Haltestrom wieder reduziert und ein Ejektionsstrom mit bis zu -5 nA Stärke angelegt. Das Punkt-Histogramm zeigt ferner, daß bei diesem Neuron die NMDA-Wirkung nicht sofort einsetzte. Das Zeitintervall vom Beginn der Ionophorese bis zum Eintritt einer erkennbaren Wirkung variierte von Zelle zu Zelle. In der Regel waren die Effekte der Ionophorese als Erhöhung der Aktivität während der Applikation oder als Verbesserung der Antwort auf einen visuellen Reiz innerhalb von 2-3 sec nachweisbar (vgl. Abb. 16 c, Abb. 28 C, Abb. 32 C). Das Einsetzen der Wirkung war auch von der angelegten Stromstärke abhängig. Die Faktoren, die zu der Varianz beitragen, sind vermutlich die Entfernung eines Neurons von der Ionophorese-Elektrode sowie die Dichte und Verteilung von Rezeptoren auf einer Zelle.

L-Glutamat

Von 22 untersuchten Zellen wurden 20 (91%) durch GLU erregt, bei 2 Zellen (9%) zeigte die Applikation von GLU keine Wirkung. Eine Hemmung wurde nicht beobachtet. Die erregende Wirkung von GLU erhöhte entweder die Spontanaktivität (Abb. 22 A, B) oder Spontanaktivität und Antwort gleichermaßen (Abb. 22 C, D).

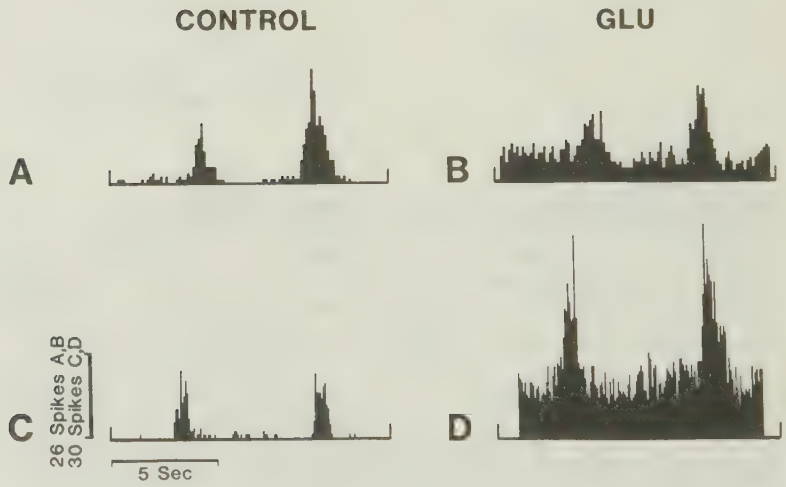



Abb. 22: Darstellung des erregenden Effekts von GLU-Applikationen. Die linke Spalte zeigt die Antworten ohne Ionophorese, die rechte Spalte die Antworten bei kontinuierlicher GLU-Ejektion. Nähere Erläuterungen im Text. Ionophorese-Stromstärken: B: -9 nA, D: -20 nA.

Pharmakologische Induktion aktivitätsabhängiger Veränderungen neuronaler Antworteigenschaften

Insgesamt konnten in jungen Katzen 48 Zellen konditioniert werden. Diese Neurone erfüllten die Kriterien der Antwortqualität, der Stabilität von Antworteigenschaften und konnten eine ausreichend lange Zeit gehalten werden. Von diesen 48 Neuronen zeigten 26 (54%) Änderungen in ihren Antworteigenschaften, die auf die Konditionierung zurückgeführt werden konnten. Die ersten Versuche ergaben, daß eine ca. 30 - 35 Minuten dauernde Konditionierung, wobei die Paarung von visuellem Stimulus und Ionophorese alle 20 sec wiederholt wurde, günstig ist. Durch eine Verringerung des Intervalls von 20 sec erhöht sich die Gefahr der Adaptation an den Reiz (Saul und Daniels, 1985; Marlin und Cynader, 1986) sowie der Desensitivierung von Rezeptoren (Lippa et al., 1986; Roskoski et al. 1985, Braitman, 1986; Bernstein und Fisher, 1985). Auf der anderen Seite läßt eine Erhöhung des Zeitintervalls keine befriedigende Anzahl von Paarungen in einer annehmbaren Zeit zu. Nach 15 min Konditionierung erschienen Änderungen weniger wahrscheinlich als nach 30 min. Systematisch wurde der für eine erfolgreiche Konditionierung notwendige Zeitraum jedoch nicht untersucht.

Es wurden 4 verschieden Arten von Antwortmodifikationen nach der Konditionierung beobachtet:

1. Homosynaptische Potenzierung
2. Heterosynaptische Depression
3. Kombinierte Effekte
4. Homosynaptische Depression

Die Bezeichnungen der beobachteten Phänomene orientierten sich an der Beschreibung der Antwortpotenzierungen und -depressionen nach elektrischer Stimulation im Hippocampus (Lynch et al., 1977; Dunwiddie und Lynch, 1978; Abraham und Goddard, 1983). Wenn im Hippocampus die Antwort auf einen Testpuls nach einer Konditionierungsphase (bestehend aus hochfrequenter elektrischer

Stimulation) erhöht ist, so wird dies als "Potenzierung" bezeichnet. Sind von der Potenzierung nur die Verbindungen betroffen, die hochfrequent stimuliert wurden, so ist die Potenzierung homosynaptisch. Die Reduktion einer Antwort auf einen Testpuls nach einer Konditionierungsphase wird "Depression" genannt. Die Antwortdepression ist homosynaptisch, wenn die Antwort einer Zelle auf Stimulation der konditionierten Verbindungen reduziert ist. Eine heterosynaptische Depression liegt vor, wenn die Antwort auf die Stimulation anderer, nicht konditionierter Verbindungen, reduziert ist.

Homosynaptische Potenzierung

Eine homosynaptische Potenzierung ist in Abb. 23 dargestellt. Vor der Konditionierung bevorzugte das Neuron mit einem komplexen rezeptiven Feld einen vertikal orientierten Lichtbalken (Abb. 23 A). Das Orientierungstuning war sehr breit - ein um 90° gedrehter, horizontaler Lichtbalken konnte noch eine Antwort auslösen (Abb. 23 B). Konditioniert wurde die Antwort auf die Aufwärtsbewegung des horizontalen Lichtbalkens, indem sie mit ACh, NA und NMDA gepaart wurde. Nach 20 min Konditionierung wurden die Histogramme, ohne ionophoretische Applikation einer Substanz, erneut aufgenommen. Insgesamt war die Erregbarkeit der Zelle angestiegen. Dies geht aus der Erhöhung der Spontanaktivität hervor. Der allgemeine, unspezifische Anstieg der Erregbarkeit ist wahrscheinlich auch für die etwas verbesserte Antwort auf den vertikal orientierten Kontrollstimulus verantwortlich (Abb. 23 C). Die Verbesserung der Antwort auf den konditionierten, horizontalen Reiz kann jedoch nicht mit einem allgemeinen Anstieg der Erregbarkeit erklärt werden. Die Amplitude der Potenzierung ist wesentlich höher als bei einer ausschließlichen Erhöhung der Erregbarkeit zu erwarten wäre (Abb. 23 D). Gleichzeitig nahm auch die Antwort auf den abwärts bewegten Lichtbalken zu (2. Spitze im Histogramm D der Abb. 23), obwohl nur die Antwort auf den aufwärts bewegten Lichtbalken konditioniert worden war. Diese Phänomene wurden häufiger beobachtet und als "Transfereffekte" bezeichnet (vgl. S. 84).

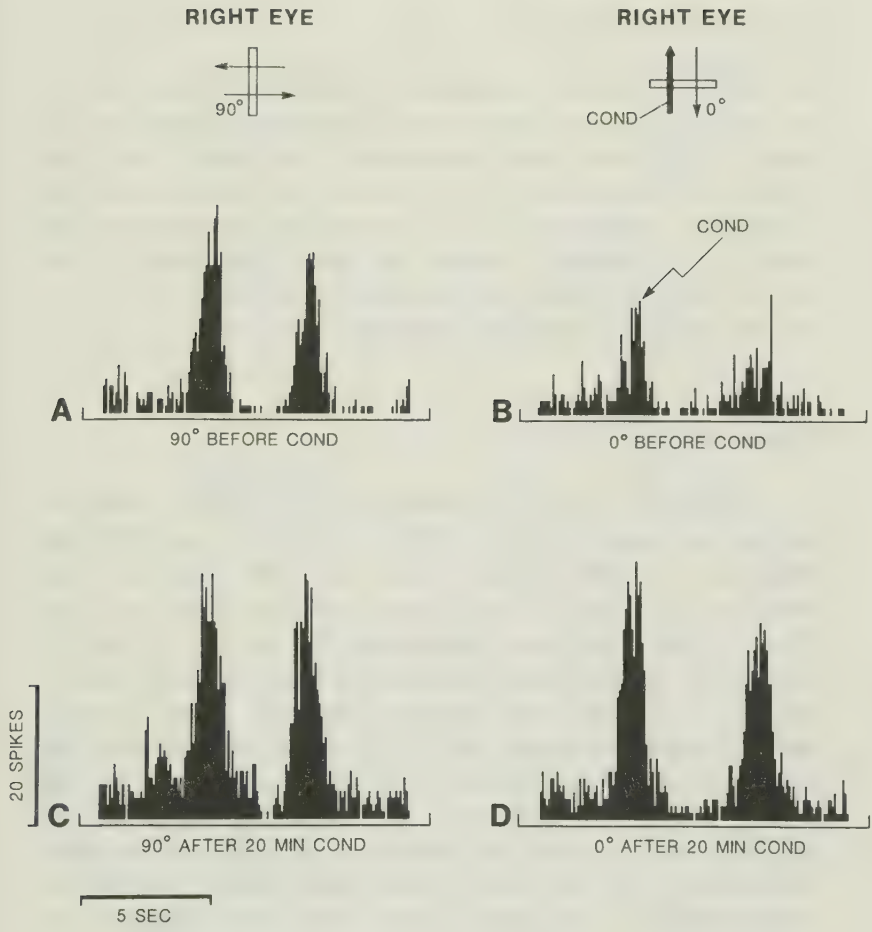



Abb. 23: Darstellung einer homosynaptischen Potenzierung (nähere Erläuterungen im Text). Der weiße Balken repräsentiert den für die Stimulation verwendeten Lichtbalken in der angezeigten Orientierung, die geraden Pfeile geben die Bewegungsrichtungen an. Der bei der Konditionierung verwendete Reiz wird hier durch den dickeren Pfeil dargestellt; im Histogramm zeigt der gezackte Pfeil auf die entsprechende, konditionierte Antwort. Die bei der Konditionierung verwendeten Substanzen und Ionophorese-Ströme waren: ACh: +45 nA, NA: +45 nA, NMDA: -10 nA.

Heterosynaptische Depression

Ein Beispiel einer heterosynaptischen Depression ist in Abb. 24 illustriert. Das Neuron mit einem simplen rezeptiven Feld zeigte ebenfalls ein breites Orientierungstuning. Die Antwort auf einen schrägen Lichtbalken (Abb. 24 A) entsprach der Antwort auf einen horizontalen Lichtbalken (Abb. 24 B). Nach der Konditionierung der Antwort auf den schrägen Lichtreiz mit NMDA und GLU zeigte sich nur eine geringfügige Erhöhung der konditionierten Antwort (Abb. 24 C), die Kontrollantwort war hingegen reduziert (Abb. 24 D).

Kombinierte Effekte

Die kombinierten Effekte bestanden immer aus einem selektiven Anstieg der konditionierten Antwort und einer gleichzeitigen Reduktion der Kontrollantwort, also aus einer homosynaptischen Potenzierung verbunden mit einer heterosynaptischen Depression. Ein Beispiel eines derartigen kombinierten Effektes ist in Abb. 25 dargestellt. Vor der Konditionierung antwortete diese komplexe Zelle auf die Stimulation beider Augen und bevorzugte einen schrägen, abwärts bewegten Lichtbalken (Abb. 25 A,B). Die Konditionierung der Antwort vom rechten Auge erfolgte durch Paarung der Antwort auf den aufwärts bewegten Lichtbalken mit ionophoretischer Applikation von ACh, NA, NMDA und GLU. Dies führte zu einer erhöhten Aktivität (Abb. 25 C). Die nach einer Konditionierungszeit von 40 min aufgezeichneten Histogramme zeigen neben einer Erhöhung der Spontanaktivität eine Verbesserung der konditionierten Antwort (Abb. 25 E). Die Kontrollantwort vom linken Auge ist hingegen schwächer geworden (Abb. 25 D). Weitere 25 min Konditionierung führten zwar zu keiner fortschreitenden Potenzierung der konditionierten Antwort (Abb. 25 G), aber zu einem vollkommenen Verlust der Kontrollantwort (Abb. 25 F). Die Passage des Lichtreizes durch das rezeptive Feld des linken Auges führt nur noch zu einer reinen Hemmung, die durch die erhöhte Spontanaktivität gut erkennbar ist. Die Konditionierung bewirkte also eine Änderung in der Okulardominanz.

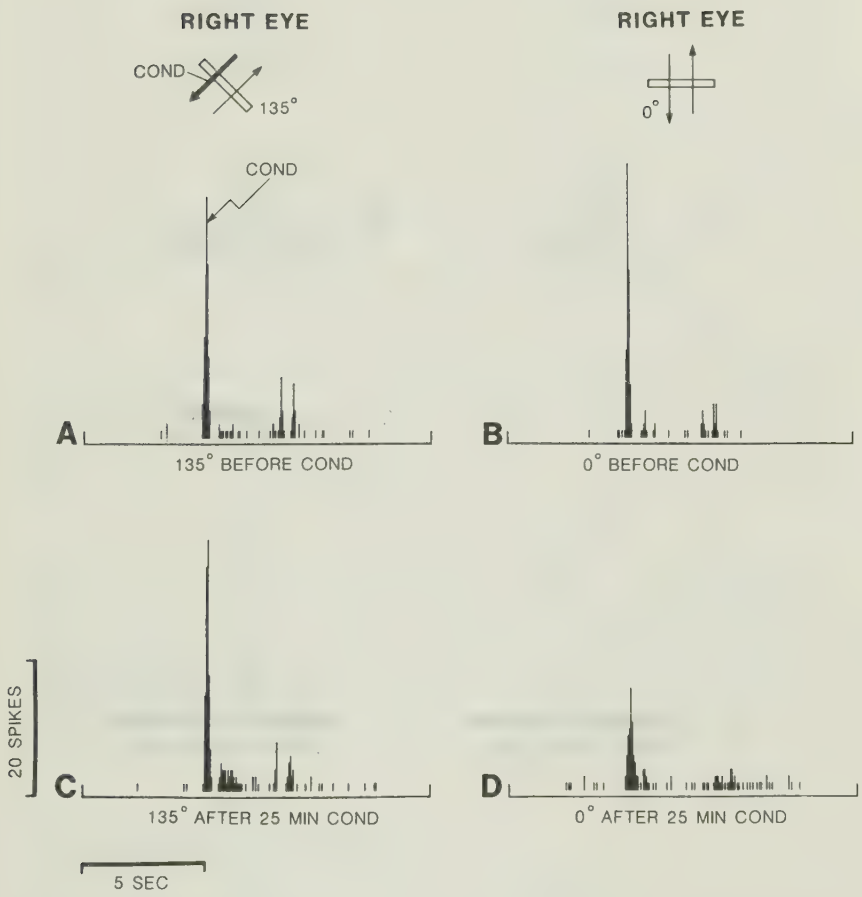



Abb. 24: Heterosynaptische Depression (nähere Erläuterungen im Text). Die für die Konditionierung verwendeten Substanzen waren: NMDA: -4 nA, GLU: -25 nA.

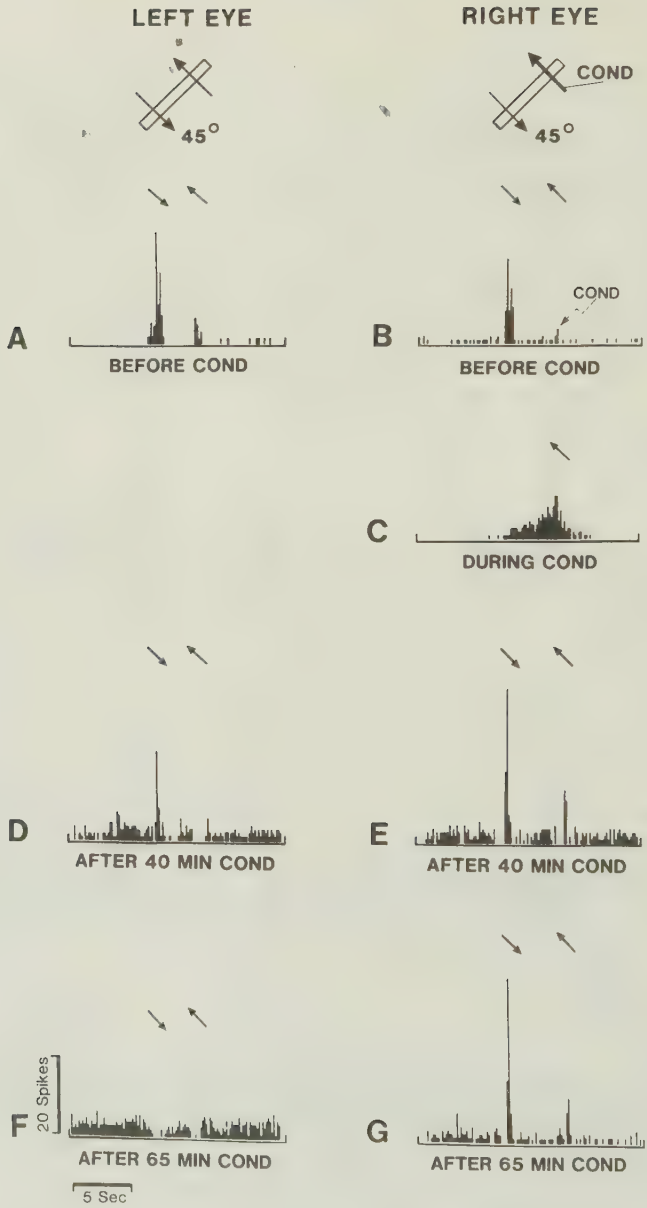



Abb. 25: Beispiel eines kombinierten Effektes, der zu einer Änderung in der Okulardominanz führte (nähere Erläuterungen im Text). Die Konditionierung wurde durchgeführt mit: ACh: +34 nA, NA: +30 nA, NMDA: -2 nA, GLU: -20 nA.

Ein anderes Beispiel eines kombinierten Effektes, der zu einer Änderung in der Orientierungspräferenz führte, zeigt Abb. 26. Vor der Konditionierung war der optimale visuelle Stimulus für diese Zelle mit einem simplen rezeptiven Feld ein horizontaler, auf- und abwärts bewegter Lichtbalken (Abb. 26 A). Die Antwort auf einen schräg orientierten Reiz war weitaus schwächer (Abb. 26 B). Bei dieser Zelle wurde die Antwort auf den schrägen, abwärts bewegten Reiz durch die Paarung mit NMDA und GLU konditioniert. Nach 30 min Konditionierung wurden die PSTHs erneut aufgenommen. Die konditionierte Antwort auf den schräg orientierten Stimulus zeigte eine deutliche Potenzierung (Abb. 26 D). Die Potenzierung war selektiv für die konditionierte Richtung. Die Antwort auf den vorher optimalen horizontalen Reiz war stark reduziert und nur noch schwach ausgeprägt (Abb. 26 C). Die Antwortmodifikationen führten somit nicht nur zu einer Änderung in der Orientierungspräferenz, sondern beeinflussten auch die Richtungsselektivität. Die Konditionierung wurde hier nicht weiter fortgeführt. Nach einem "Warteintervall" von 15 min, in dem weder eine visuelle Stimulation noch eine Stimulation durch applizierte Substanzen erfolgte, wurden wieder Histogramme aufgenommen. Aus diesen ist erkennbar, daß sowohl die Potenzierung der konditionierten Antwort als auch die Depression der Kontrollantwort fortdauerte (Abb. 26 F,E). Lediglich die Antwort auf die Abwärtsbewegung des horizontalen Kontrollreizes zeigte eine leichte "Erholung".

Homosynaptische Depression

Alle bisher beschriebenen Modifikationen zellulärer Antworteigenschaften, die homosynaptische Potenzierung, die heterosynaptische Depression und die kombinierten Effekte, führten zu einer relativen Verbesserung der konditionierten Antwort gegenüber der Kontrollantwort. Es wurden jedoch auch selektive Verschlechterungen der konditionierten Antwort gefunden, als "homosynaptische Depression" bezeichnet. Eine solche ist in Abb. 27 dargestellt. Die simple Zelle bevorzugte einen schräg orientierten

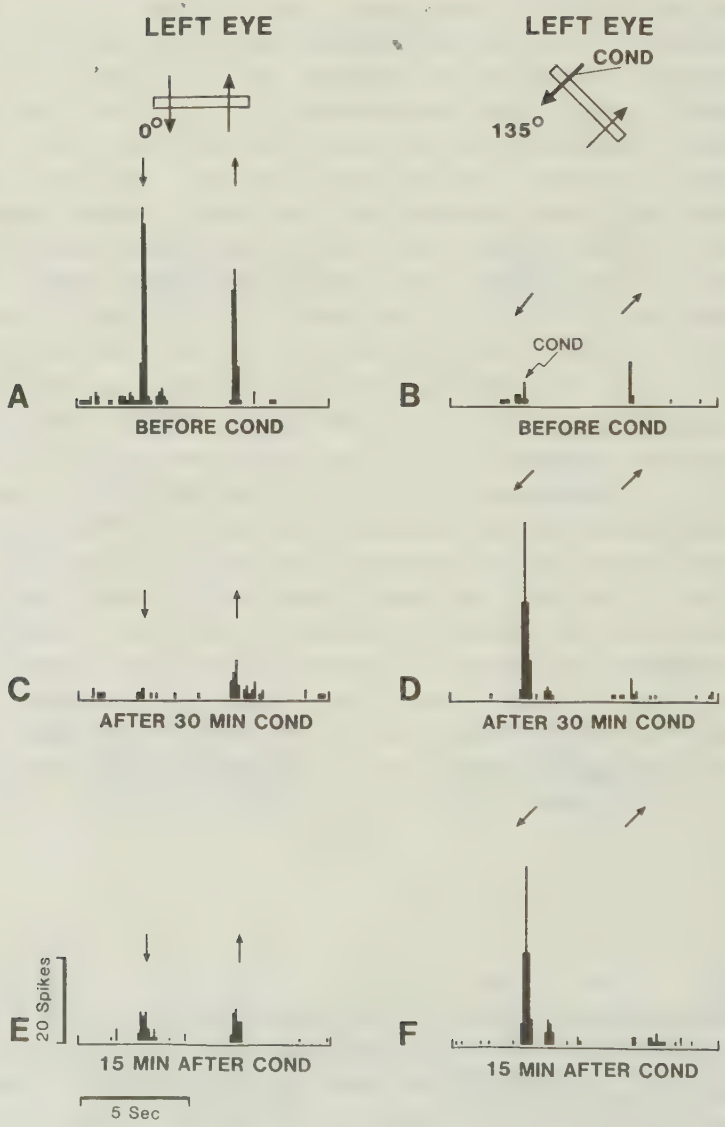



Abb. 26: Darstellung eines kombinierten Effektes, der zu einer Änderung in der Orientierungspräferenz führte (nähere Erläuterungen im Text). Konditioniert wurde mit: NMDA: -10 nA, GLU: -20 nA.

Lichtbalken (siehe Skizze in Abb. 27) und reagierte auf die Stimulation beider Augen mit einer Präferenz für das linke Auge (Abb. 27 A,B). Konditioniert wurde die Antwort auf die Stimulation des rechten Auges, indem sie mit der Ejektion von ACh gepaart wurde. Die Paarung führte zu Beginn der Konditionierung zu einer Verbesserung der konditionierten Antwort (nicht dargestellt in Abb. 27), dann jedoch zu einer Abnahme der Antwort bis zu ihrem völligen Verschwinden. Nach 20 min wurde die Konditionierung abgebrochen und ein Histogramm aufgenommen. Es konnte vom rechten Auge aus keine Antwort mehr ausgelöst werden (Abb. 27 D). Die Antwort vom linken Auge war nach wie vor gut erhalten (Abb. 27 C). Jedoch war auch hier eine Antwortdepression für die konditionierte Bewegungsrichtung feststellbar. Es wurde schließlich versucht, die Antwort vom rechten Auge durch Konditionierung mit NMDA und GLU wiederherzustellen (Abb. 27 E), aber ohne Erfolg. Die Antwortdepression blieb bestehen (Abb. 27 F).

In keinem Fall wurde ein selektiver Anstieg der Kontrollantwort, also eine heterosynaptische Potenzierung, gefunden. Auch kombinierte Effekte, bestehend aus einer Reduktion der konditionierten Antwort verbunden mit einer Verbesserung der Kontrollantwort, wurden nicht beobachtet. In Bezug auf ihre Amplitude gleiche Verbesserungen oder Reduktionen sowohl der konditionierten als auch der Kontrollantworten, wie sie bei einem unspezifischen Anstieg oder einer unspezifischen Abnahme der Erregbarkeit zu erwarten wären, ohne die Okulardominanz oder die Orientierungspräferenz zu ändern, traten ebenfalls nicht auf. Dies alles spricht, trotz der Vielfalt der beobachteten Modifikationen, für selektive Mechanismen.

Relative Häufigkeiten der verschiedenen Antwortmodifikationen

Eine Übersicht über die Häufigkeiten, mit der die beschriebenen Antwortmodifikationen auftraten, liefert Tab. IV. Sie zeigt, wie oft eine bestimmte Modifikation für einen zu ändernden Parameter (Okulardominanz, Orientierungspräferenz und Richtungsselektivität)

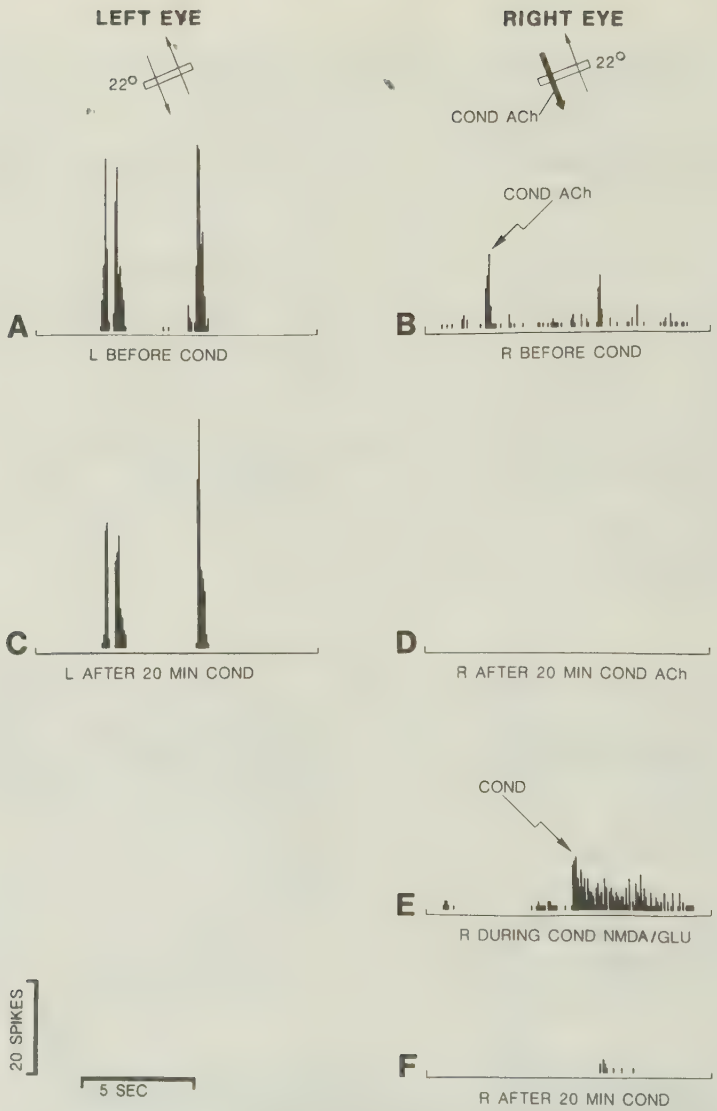



Abb. 27: Beispiel einer homosynaptischen Depression (nähere Erläuterungen im Text). Konditioniert wurde zunächst mit ACh (+40 nA), später mit NMDA (-7 nA) und GLU (-24 nA). Die Rechtsverschiebung der ersten Antwortspitze in (E) basiert auf einem längeren Zeitvorlauf, bevor die Bewegung des Lichtbalkens begann. Dies war während der Konditionierung notwendig, da der Ejektionsstrom sehr früh einsetzen mußte, um einen maximalen Effekt zu erzielen.

| | OD | OP | DS |
|---|---|---|---|
| Homosynaptic Potentiation | 2 | 5 | 9 |
| Heterosynaptic Depression | 2 | 3 | 0 |
| Homosynaptic Depression | 2 | 4 | 2 |
| Combined Effects | 3 | 3 | 1 |
| No Change | 10 | 10 | 20 |

Tab. IV: Darstellung der Häufigkeit verschiedener Antwortmodifikationen, getrennt nach Okulardominanz (OD), Orientierungspräferenz (OP) und Richtungsselektivität (DS). Die Tabelle bezieht sich auf die Anzahl der Zellen, in denen Antwortmodifikationen erzielt wurden. Die in der Spalte der Richtungsselektivität (DS) aufgeführten Zellen sind dabei zu einem großen Teil schon in den Spalten OD und OP genannt. Die doppelte Aufzählung ergibt sich aus der getrennten Auswertung von OD, OP und DS. Es wurden aber auch Konditionierungen der Richtungsselektivität alleine vorgenommen (n=4) bzw. eine Änderung in der Richtungsselektivität konnte auch ohne die Änderung in der OD oder OP induziert werden (n=2).

gefunden wurde. Bei der Okulardominanz und der Orientierungspräferenz treten alle Arten von Antwortmodifikationen gleich häufig auf. Kein Typ von Antwortmodifikation scheint spezifisch für die Okulardominanz oder die Orientierungspräferenz zu sein. Bei der Änderung von Richtungsselektivitäten sind homosynaptische Potenzierungen relativ häufiger als andere Antwortmodifikationen. Insgesamt waren Änderungen in der Richtungsselektivität jedoch schwerer zu erreichen und oft von geringerer Amplitude als Änderungen der Okulardominanz und Orientierungspräferenz. Die Richtungsselektivität konnte nur in 37,5% (12 von 32) der konditionierten Neurone geändert werden, während die Okulardominanz in 47% (9 von 19) der Zellen und die Orientierungspräferenz in 60% (15 von 25) der Neurone modifiziert werden konnte.

Unterschiede in den einzelnen Antwortmodifikationen in Bezug auf die applizierten Substanzen

Ziel der Untersuchung war, Antwortmodifikationen, die zu Änderungen in der Okulardominanz, Orientierungspräferenz und / oder der Richtungsselektivität führen, direkt im akuten Versuch zu demonstrieren. Aus schon genannten Gründen (kein genau definiertes Zeitintervall in der Aktivierung von Neuromodulatoren und erregenden Aminosäuren, vgl. S. 54), wurden in den ersten Konditionierungsexperimenten Neuromodulatoren und erregende Aminosäuren gleichzeitig appliziert. Die genaue Zusammensetzung des Cocktails richtete sich nach der Wirkung der einzelnen Substanzen (vgl. S. 61-66).

In späteren Experimenten wurde nach spezifischen Effekten gesucht, um die Frage zu klären, ob einzelnen Substanzen bevorzugt bestimmte Antwortmodifikationen zuzuordnen sind. Dazu wurden unterschiedliche Zusammensetzungen des Cocktails bzw. selektive Applikationen von

Neuromodulatoren oder erregenden Aminosäuren verwendet. Bei der Untersuchung der Wirkung von Neuromodulatoren wurde fast ausschließlich ACh alleine appliziert, da NA häufig hemmend wirkte oder eine Ejektion von NA ohne sichtbaren Effekt blieb (siehe S. 63). N-Methyl-D-Aspartat wurde hingegen fast immer zusammen mit Glu appliziert. Der Grund dafür liegt in der schwierigen Handhabung von NMDA, wenn es alleine appliziert wird. Zwischen beginnender Effektivität der Ionophorese und dem Zelltod liegt nur ein schmaler Dosierungsbereich (siehe S. 63). Durch die gemeinsame Applikation von GLU und NMDA kann mit geringeren NMDA-Stromstärken gearbeitet werden.

Die Beziehungen zwischen den applizierten Substanzen und den erhaltenen Antwortmodifikationen sind in Tab.V dargestellt. Insgesamt sind die beobachteten Veränderungen in den Antworteigenschaften relativ gleichmäßig verteilt. Es gibt keine Art der Antwortmodifikation, die ausschließlich nur mit einer Substanz bzw. einer bestimmten Kombination von "Transmittern" produziert werden konnte. Dennoch sind einzelne Tendenzen erkennbar. Mit den Neuromodulatoren, insbesondere mit dem am häufigsten applizierten ACh, wurden weniger kombinierte Effekte erzielt. Mit ACh konnten die meisten fortdauernden Antwortdepressionen ausgelöst werden. Die erregenden Aminosäuren begünstigten Antwortpotenzierungen. Mit dem Cocktail ließen sich alle Antwortmodifikationen gut auslösen. Der Cocktail war besonders effektiv in der Induktion von kombinierten Effekten. Die Anzahl der erhaltenen Veränderungen ist aber zu gering, um statistisch haltbare Aussagen zu machen.

Drei Neurone konnten lange genug gehalten werden, um nacheinander Konditionierungen mit verschiedenen Substanzen durchzuführen. Begonnen wurde mit einer 30 min dauernden Konditionierung mit ACh. Nachdem diese erfolglos war, folgte eine ebenso lange Konditionierung mit NMDA und GLU und schließlich eine Konditionierung mit einem Cocktail. Bei allen drei Neuronen gelang es nicht, eine Antwortmodifikation zu induzieren. Die verschiedenen Substanz-Applikationen waren alle gleich ineffektiv. In ähnlicher

| | Hom. Pot. | Het. Dep. | Com. Eff. | Hom. Dep. | No Chang |
|---|---|---|---|---|---|
| ACh/NA | 5 | 2 | 1 | 5 | 19 |
| EAAs | 7 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| "Cocktail" | 4 | 2 | 5 | 2 | 16 |

Tab. V: Anzahl der beobachteten Antwortmodifikationen in Abhängigkeit von den applizierten Substanzen. Die Zahlen beziehen sich auf die beobachteten Fälle von Antwortmodifikationen. Mehrfachnennungen einer Zelle sind somit möglich; wurde z.B. eine Zelle getrennt mit zwei verschiedenen Substanzen konditioniert, so sind dies zwei Fälle. Die Zeile "Neuromodulatoren" bezieht sich auf Änderungen, die mit ACh alleine oder mit ACh in Verbindung mit NA erzielt wurden. In fast allen Fällen wurde ACh alleine verwendet (n=30, 94%). Bei den erregenden Aminosäuren wurde fast immer mit NMDA und GLU zusammen konditioniert (n=17, 94%), nur in einem Fall gelang eine Konditionierung mit NMDA alleine. Der Begriff "Cocktail" bezieht sich auf die Konditionierung mit mindestens einem Neuromodulator und einer erregenden Aminosäure. Meistens wurde ACh, NA, NMDA und GLU oder ACh, NMDA und GLU zusammen appliziert (n=17, 59%). NA wurde nicht in den Cocktail miteinbezogen, wenn die Wirkung hemmend war.

Weise wurde bei zwei Neuronen versucht, nacheinander eine Änderung in der Okulardominanz und dann in der Orientierungspräferenz zu erzielen. Bei beiden Neuronen konnte weder die Okulardominanz noch die Orientierungspräferenz geändert werden.

Modifikationen in simplen und komplexen Zellen

Die Verteilung der Antwortmodifikationen bei simplen und komplexen Zellen zeigt Tab.VI. In der "+"-Spalte sind dabei alle die Änderungen in den neuronalen Antworteigenschaften zusammengefasst, die zu einer relativen Verbesserung der konditionierten gegenüber der Kontrollantwort führen (die homosynaptische Potenzierung, die heterosynaptische Depression und die kombinierten Effekte - vgl. Tab. IV). Die "-"-Spalte umfaßt die Neurone, deren konditionierte Antwort sich gegenüber der Kontrollantwort verschlechterte (homosynaptische Depression - vgl. Tab. IV) und in der "~"-Spalte sind alle Neurone repräsentiert, die nicht in ihren Antworteigenschaften modifiziert werden konnten. Aus einem Vergleich der Werte ergibt sich, daß simple Zellen leichter als komplexe Zellen zu konditionieren waren. Die Antworteigenschaften konnten bei 70% (19 von 27) der simplen, aber nur bei 33% (7 von 21) der komplexen Neurone geändert werden. Die Werte ergeben sich aus den Zahlen der "OD"- und "OP"- Spalten sowie aus den 4 Neuronen, bei denen ausschließlich eine Konditionierung der Richtungsselektivität vorgenommen wurde. Besonders erfolgreich verliefen bei simplen Zellen die Konditionierungen der Orientierungspräferenzen.

**EFFECTS OF CONDITIONING ON THE NEURONS INVESTIGATED**

| CONDITIONING | TOTAL NO. CELLS | + | − | ~ | CELL TYPE |
|---|---|---|---|---|---|
| OD | 19 | 5 | 1 | 3 | S |
| | | 2 | 1 | 7 | C |
| OP | 25 | 9 | 3 | 4 | S |
| | | 2 | 1 | 6 | C |
| DS | 32 | 7 | − | 12 | S |
| | | 3 | 2 | 8 | C |

Tab. VI: Darstellung der Anzahl von Antwortmodifikationen bei simplen und komplexen Zellen. Die Tabelle ist im Text näher erklärt. Von den 32 bei "DS" aufgeführten Zellen sind 28 in den Gruppen "OD" und "OP" enthalten. Abkürzungen: OD: Okulardominanz, OP: Orientierungspräferenz, DS: Richtungsselektivität, s: simple Zelle, c: komplexe Zelle.

Dauer der Antwortmodifikationen

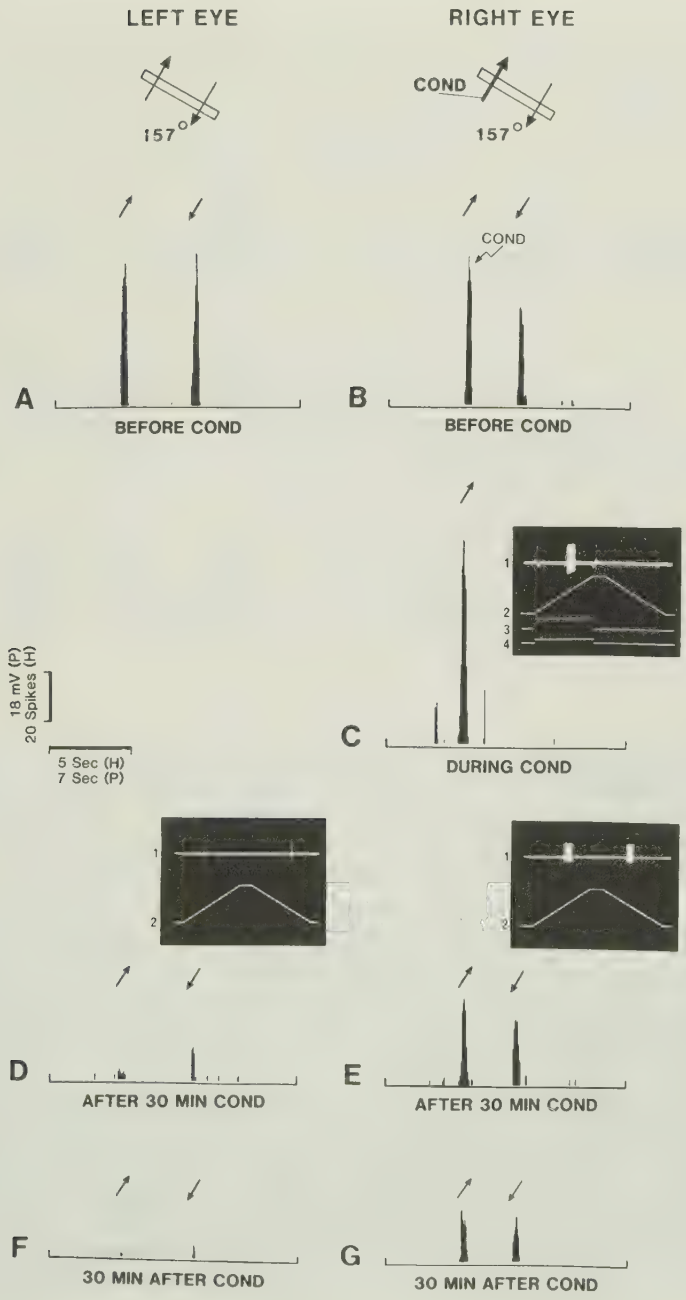
Bei allen Zellen, die erfolgreich konditioniert werden konnten, überdauerten die Antwortmodifikationen die Konditionierung um mindestens 5 min. Diese Zeit ergibt sich aus der Wartezeit von 2-3 min, bevor das erste Histogramm nach der Konditionierung aufgenommen wurde und der Dauer der Histogrammaufzeichnung selbst. Bei 12 der 26 erfolgreich konditionierten Neurone hielten die Änderungen in den Antworteigenschaften länger als 15 min an. Die längste beobachtete Antwortmodifikation zeigte sich noch 40 min nach einer Konditionierung.

Die Änderungen in den Antworteigenschaften dürften jedoch noch länger anhalten als hier beobachtet. Der limitierende Faktor für eine genaue Bestimmung der Dauer einer Antwortmodifikation war die Zeit, in der von einem Neuron abgeleitet werden konnte. Die o.g. Zeiten sagen nicht, daß die modifizierten Antworten nach diesen Zeiten wieder Kontrollwerte erreichten, sondern daß die Zellen später verloren wurden. Bei keiner konditionierten Zelle erreichten die Antworten wieder Kontrollwerte wie vor der Konditionierung. Der Begriff "Langzeitveränderung" erscheint somit gerechtfertigt.

Ein Beispiel einer Antwortmodifikation, die noch 30 min nach Beendigung der Konditionierung beobachtet werden konnte, zeigt Abb. 28. Dieses Neuron bevorzugte einen schräg orientierten (157°)

---

Abb. 28: Lange anhaltende Änderung in der Okulardominanz einer simplen Zelle durch die differentielle Reduktion der konditionierten und nicht-konditionierten Antwort (nähere Erläuterungen im Text). Die Photos neben den Histogrammen zeigen individuelle Ableitungen, die vom Oszilloskop während der entsprechenden Histogrammaufnahme abphotographiert worden sind. Die mit den Zahlen markierten Spuren bedeuten: 1.) Ableitung und Antworten des Neurons bei Stimulation, 2.) Hin- und Rückwärtsbewegung des Lichtbalkens, 3.) Dauer der Ionophorese, 4.) Öffnungszeit der Blende. Das An- und Ausschalten des Ionophorese-Stromes konnte, trotz Strom-Balance, zu einzelnen Entladungen führen (C). Die Konditionierung erfolgte mit ACh (+50 nA) und GLU (-20 nA). Die Kalibration für das Histogramm ist durch (H) und die für das Photo durch (P) markiert.


LEFT EYE
RIGHT EYE
157°
COND
157°
COND
A
BEFORE COND
B
BEFORE COND
18 mV (P)
20 Spikes (H)
5 Sec (H)
7 Sec (P)
C
DURING COND
1
2
3
4
1
2
1
2
D
AFTER 30 MIN COND
E
AFTER 30 MIN COND
F
30 MIN AFTER COND
G
30 MIN AFTER COND

Lichtbalken, antwortete auf die Stimulation des linken und rechten Auges ungefähr gleich gut und zeigte keine ausgeprägte Richtungsselektivität (Abb. 28 A,B). Bei diesem Neuron wurde die Antwort des rechten Auges konditioniert, indem sie mit ACh und GLU gepaart wurde. Dies führte zu einer Verbesserung der Lichtantwort während der Konditionierung (Abb. 28 C). Der Effekt der 30 min dauernden Konditionierung war eine leichte Reduktion der konditionierten Antwort (Abb. 28 E) und eine wesentliche Depression der nicht-konditionierten Kontrollantwort (Abb. 28 D). Das "Netto-Ergebnis" dieser differentiellen Antwortreduktion war somit eine Änderung in der Okulardominanz. Die differentielle Antwortmodifikation war noch 30 min nach der Beendigung der Konditionierung beobachtbar (Abb. 28 F,G). In dem 30 min Zeitintervall erfolgte keinerlei Stimulation. Die Antworten zeigten keine Erholung auf die Kontrollwerte vor der Konditionierung, sondern eine weitere Antwortreduktion. Diese Antwortreduktion betrifft nun jedoch die Antworten auf das linke und rechte Auge in gleicher Weise.

Transfereffekte

Unter "Transfereffekt" wird hier die Übertragung von geänderten Parametern verstanden. Ein Beispiel soll dies verdeutlichen. In Abb. 29 sind die Antworten einer Zelle dargestellt, die sich am besten mit einem schrägen (22°) Balken, dem linken Auge präsentiert, stimulieren ließ (vgl. Abb. 29 A,B,G,H). Die Zelle war stark richtungsselektiv. Nur die Stimulation mit der optimalen Orientierung im dominanten Auge führte zu einer klaren Antwort auf die Rückbewegung des Lichtbalkens (Abb. 29 B). Die in Bezug auf Okulardominanz und Orientierungspräferenz suboptimale Antwort (Abb. 29 G) wurde durch Paarung mit ACh, NMDA und GLU konditioniert. In Bezug auf die Orientierungspräferenz nahm die konditionierte Antwort im Verlauf der Konditionierung zu (vgl. Abb. 29 G,I,K), die Antwort auf die optimale Orientierung hingegen ab (vgl.

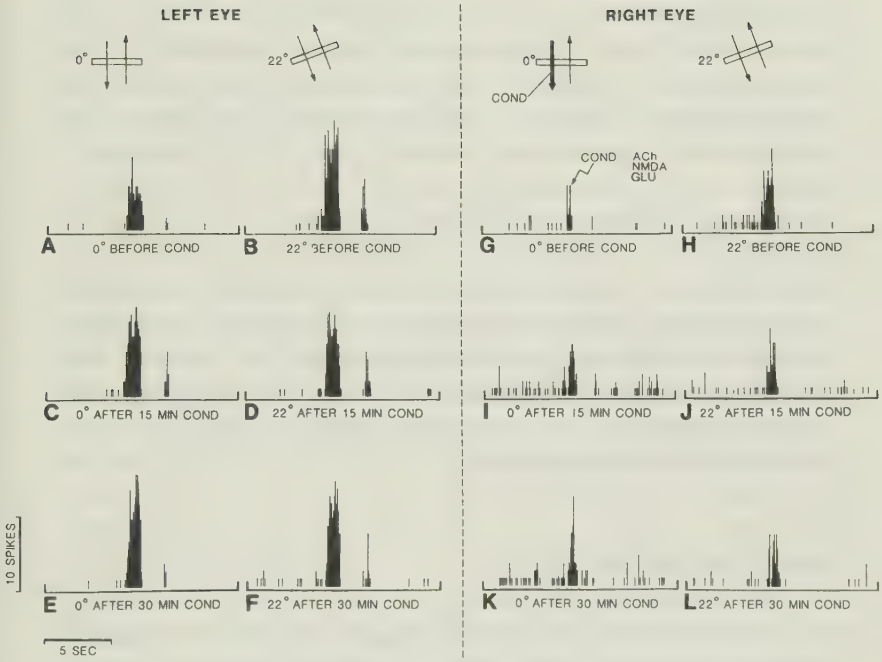



Abb. 29: Darstellung eines interokularen Transfers bei der Modifikation einer Orientierungspräferenz (nähere Erläuterungen im Text). Konditioniert wurde die mit dem Pfeil in (G) gekennzeichnete Antwort durch Paarung mit ACh (+35 nA), NMDA (-2 nA) und GLU (-15 nA).

Abb. 29 H,J,L). Dieser differentielle Effekt führte zu einer Änderung in der Orientierungspräferenz (vgl. Abb. 29 G,H,K,L). Eine Änderung in der Okulardominanz konnte nicht induziert werden (vgl. Abb. 29, linke Hälfte - rechte Hälfte). Interessanterweise werden aber auch die Antworten auf Stimulation des linken, nicht konditionierten Auges modifiziert. Vor der Konditionierung bevorzugt die Zelle den schrägen (22°) Lichtbalken (Abb. 29 B) gegenüber dem horizontalen (Abb. 29 A). Nach der Konditionierung ist die Präferenz für den schrägen Lichtbalken nicht mehr vorhanden (vgl. Abb. 29 E,F). Obwohl die Antworten des linken Auges nicht konditioniert wurden, hatte die Konditionierung der

Orientierungspräferenz beim rechten Auge Auswirkungen auf das linke. Dieser Effekt kann als interokularer Transfer bezeichnet werden. Eine eindeutige Erklärung für den interokularen Transfer kann nicht gegeben werden, da noch zu wenig über die Entstehung von Okulardominanz, Orientierungspräferenz und Richtungsselektivität bekannt ist. Es erscheint wahrscheinlich, daß die Verbindungen zu binokularen Neuronen modifiziert wurden.

Die Häufigkeit derartiger Transfereffekte ist nicht systematisch untersucht worden. Daher können keine genauen Zahlenangaben gemacht werden. Besonders oft war zu beobachten, daß die unidirektionale Konditionierung der Okulardominanz oder Orientierungspräferenz, wenn sie erfolgreich war, auch zu entsprechenden Änderungen in der nicht-konditionierten Richtung führten.

Kontrollexperimente

Um herauszufinden, ob Änderungen in den neuronalen Antworteigenschaften auch durch andere experimentelle Ansätze bewirkt werden können, die keine Paarung von visueller Stimulation und Ionophorese erfordern, wurden 3 verschiedene Kontrollexperimente durchgeführt. Untersucht wurde, bis zu welchem Grade visuelle Stimulation alleine, Ionophorese alleine und nicht überlappende visuelle Stimulation und Ionophorese Antwortmodifikationen hervorrufen können. Die Ergebnisse belegen, daß Antwortmodifikationen mit diesen Methoden kaum hervorzurufen sind.

Bei 18 Zellen wurde alle 10 oder alle 20 sec ein Auge oder eine Orientierung repetitiv stimuliert. Die repetitive Stimulation wurde mindestens 30 min, in Einzelfällen auch bis zu einer Gesamtdauer von 60 min durchgeführt (bei 5 Zellen). Vor und nach der repetitiven Stimulation wurden Histogramme von beiden Augen bzw. von zwei verschiedenen Orientierungen zusammengestellt und miteinander verglichen. Bei 17 Neuronen führte dies zu keinen Modifikationen in den rezeptiven Feldern. Bei einer Zelle ergab sich eine Antwortreduktion, die in ihrer Amplitude den durch Konditionierung

erzielten Effekten nahekommt (Abb. 30). Die Antwortreduktion war jedoch reversibel und 5 min nach der repetitiven Stimulation nicht mehr erkennbar (nicht dargestellt). Die Reversibilität legt einen Adaptationseffekt nahe (vgl. Saul und Daniels, 1985; Marlin und Cynader, 1986).

Bei 16 Neuronen wurde alle 20 sec ein Ionophorese-Puls von 3 - 4 sec Dauer über eine Gesamtzeit von 30 min appliziert. Während dieser Zeit erfolgte keinerlei visuelle Stimulation. Bei der Ionophorese wurde in allen Fällen ein Cocktail aus ACh, NA, NMDA und GLU oder ACh, NMDA und GLU verwendet. Die Stromstärke wurde so justiert, daß sie entweder direkt eine Spike-Sequenz induzierte oder bei einer Paarung mit visueller Stimulation die Lichtantwort verbesserte. Es wurden jeweils vor und nach der Ionophorese Histogramme von beiden Augen oder von zwei verschiedenen Orientierungen aufgenommen und miteinander verglichen. In 15 Zellen ergaben sich keine differentiellen Änderungen in den Antworteigenschaften. Nur bei einem Neuron ergab sich eine Reduktion der Antwort auf die suboptimale Orientierung, während die Antwort auf die optimale Orientierung unbeeinflußt blieb (nicht dargestellt).

Bei 14 Zellen wurde sowohl visuell als auch ionophoretisch stimuliert, wobei jedoch die visuelle Stimulation von der ionophoretischen zeitlich getrennt war. Die Stimulation wurde über einen Zeitraum von 30 min alle 20 sec wiederholt; die visuelle Stimulation war von der Ionophorese durch einen Zeitraum von 8 - 12 sec getrennt. Für die Ionophorese wurden entweder nur die erregenden Aminosäuren (NMDA und GLU) oder ein Cocktail aus ACh, NA, NMDA und GLU verwendet. Die Bestimmung der Ejektionsstromstärken sowie die Histogrammaufnahme erfolgten in der oben beschriebenen Weise. Bei 13 Zellen ergaben sich keine Änderungen in den Antworteigenschaften, die mit denen der Konditionierung vergleichbar waren. Ein Neuron zeigte eine selektive Antwortreduktion auf die "pseudokonditionierte" Richtung (nicht dargestellt).

In keinem der Kontrollexperimente wurde eine selektive Antwortpotenzierung gefunden.

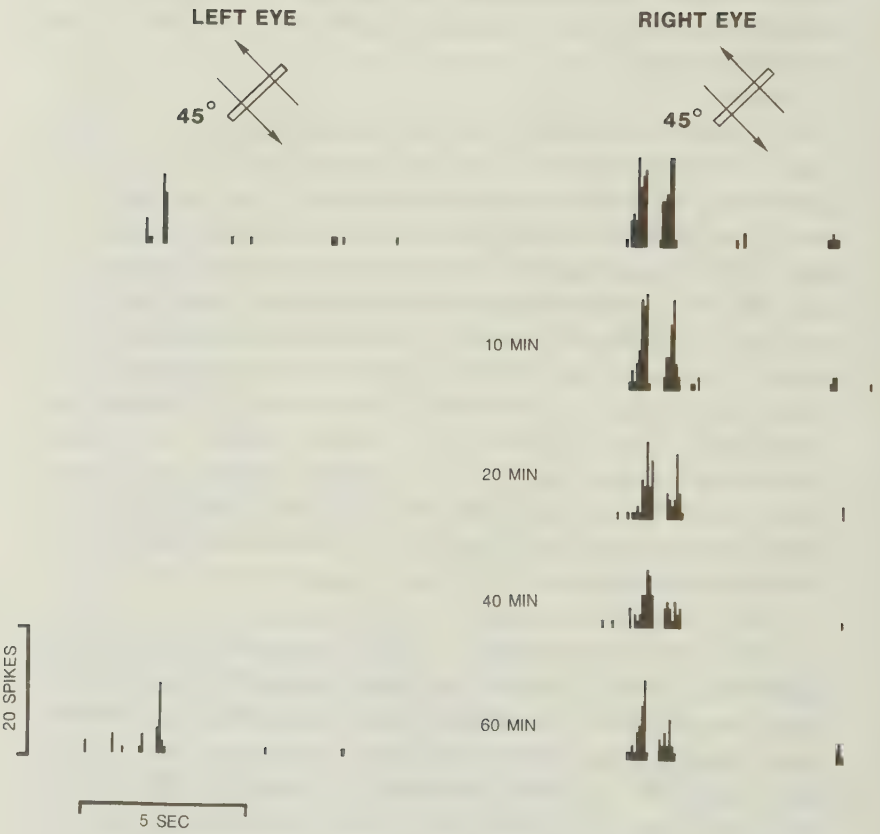



Abb. 30: Effekt repetitiver visueller Stimulation. Das Neuron mit einem simplen rezeptiven Feld ließ sich am besten mit einem schrägen (45°) Lichtbalken, welcher dem rechten Auge präsentiert wurde, erregen. Die repetitive visuelle Stimulation des rechten Auges führt zu einer graduellen Reduktion der Antwort, wie in den Histogrammen, die zu den angezeigten Zeiten aufgenommen wurden, dargestellt ist. Nach 60 min wurde auch ein Histogramm der Antwort vom linken Auge zusammengestellt, die unverändert geblieben ist.

Antwortmodifikationen in erwachsenen Katzen

Bei den 4 erwachsenen Katzen konnten an 21 Zellen Konditionierungen vorgenommen werden. Davon wurde bei 14 Zellen versucht, die Okulardominanz zu modifizieren. Bei 7 Zellen wurde die Orientierungspräferenz konditioniert und bei 17 Neuronen konnte die unidirektionale Konditionierung in Bezug auf Modifikationen der Richtungsselektivität gewertet werden. Die Methode war identisch mit der, wie sie für die jungen Katzen im Material- und Methoden - Teil beschrieben ist. Bei nur 2 Zellen war die Konditionierung erfolgreich und führte zu Änderungen in der Okulardominanz. Änderungen in der Orientierungspräferenz und Richtungsselektivität konnten nicht induziert werden.

Eine der beiden Zellen besaß ein komplexes rezeptives Feld mit einer Orientierungspräferenz für einen schrägen (45°) Lichtbalken. Das Neuron zeigte eine ausgeprägte Richtungsselektivität und antwortete besser auf Stimulation des linken Auges als auf Stimulation des rechten Auges (Abb. 31 A,B). Bei der Konditionierung wurde die Antwort vom rechten Auge mit der Ejektion von ACh, NA, NMDA und GLU gepaart. Dies resultierte in einem Anstieg der Aktivität (Abb. 31 C). Bereits nach einer Konditionierungszeit von 15 min war eine Änderung in den Antworteigenschaften erkennbar. Die Antwort vom linken Auge war schwächer geworden (Abb. 31 D), während die konditionierte Antwort einen Anstieg zeigte (Abb. 31 E). Es handelt sich hier also um einen kombinierten Effekt. Nach 30 min Konditionierung nahm die Kontrollantwort zwar nicht mehr wesentlich ab (Abb. 31 F), aber die konditionierte Antwort stieg noch weiter an (Abb. 31 G). Das Neuron wurde kurze Zeit später verloren, so daß über die Dauer der Modifikation keine Aussage gemacht werden kann.

Die zweite modifizierte Zelle, mit einem simplen rezeptiven Feld, bevorzugte einen verikal orientierten (90°) Lichtbalken und antwortete auf beide Bewegungsrichtungen. Die Stimulation des linken und rechten Auges rief ungefähr gleich gute Antworten hervor

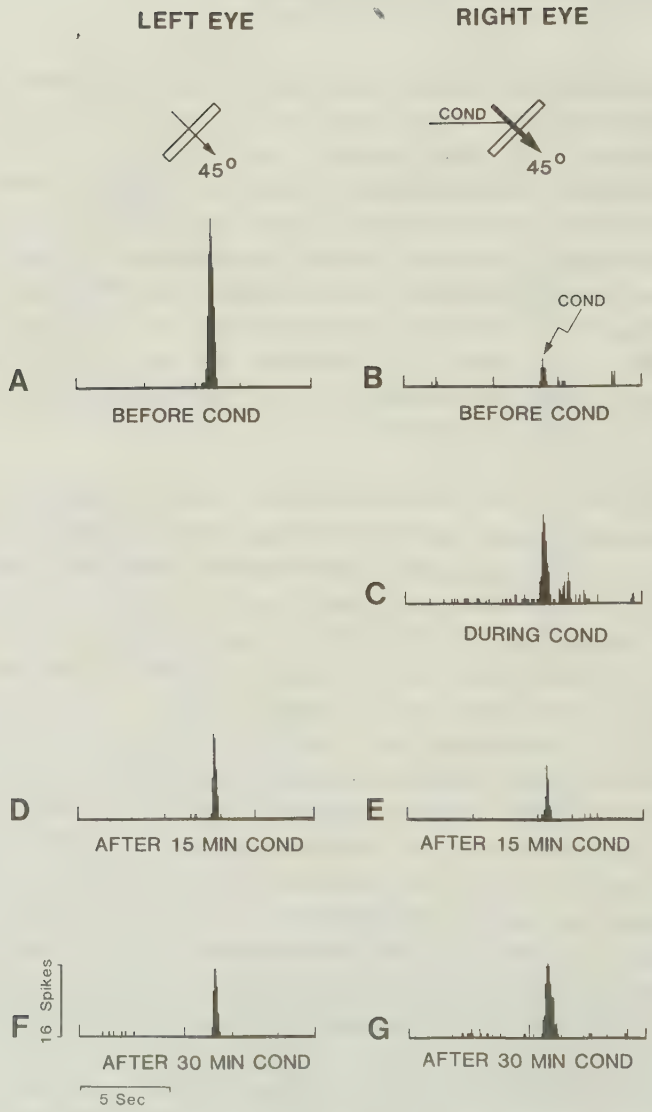



Abb. 31: Änderung der Okulardominanz bei einer erwachsenen Katze (nähere Erläuterungen im Text). Die Konditionierung wurde mit ACh (+28 nA), NA (+15 nA), NMDA (-2 nA) und GLU (-5 nA) durchgeführt.

(Abb. 32 A,B). Die Konditionierung erfolgte hier ausschließlich mit ACh und zeigte ebenfalls schon nach 15 min eine Wirkung. In diesem Falle führte die Konditionierung zu einer allgemeinen Antwortdepression (Abb. 32 D,E), die die konditionierte Antwort stärker als die Kontrollantwort betraf. Noch ausgeprägter war dieser Effekt nach einer Konditionierungszeit von 30 min. Die Depression war für die Kontrollantwort noch weiter fortgeschritten (Abb. 32 F). Eine vollkommene Antwortdepression trat bei der konditionierten Antwort auf (Abb. 32 G). Für die nächsten 10 min erfolgte keine weitere Stimulation, weder visuell noch durch die Ionophorese. Eine erneute Aufnahme der Histogramme zeigte eine vollständige Erholung der Kontrollantwort (Abb. 32 H) und eine teilweise Wiederherstellung der konditionierten Antwort (Abb. 32 I).

## 4. Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, daß es möglich ist, in anästhesierten Katzen Änderungen in den Antworteigenschaften zu induzieren, wenn visuelle Stimuli mit ionophoretischer Applikation von ACh, NA, NMDA und/oder GLU gepaart werden. Die Antwortmodifikationen sind spezifisch und führen zu Änderungen in der Okulardominanz, Orientierungspräferenz und/oder Richtungsselektivität. Die Modifikationen in den Antworteigenschaften können lange anhalten (bis zu 40 min - längstes getestetes Zeitintervall).

### Stabilität und Modifizierbarkeit neuronaler Antworteigenschaften

In Kontrollexperimenten zeigte sich, daß die Eigenschaften der rezeptiven Felder in anästhesierten Tieren sehr stabil sind. Selbst wenn Fluktuationen in den Antworteigenschaften auftraten, waren sie in der Regel von geringer Amplitude und betrafen die Antworten auf optimale und suboptimale Reize in gleicher Weise, so daß es zu

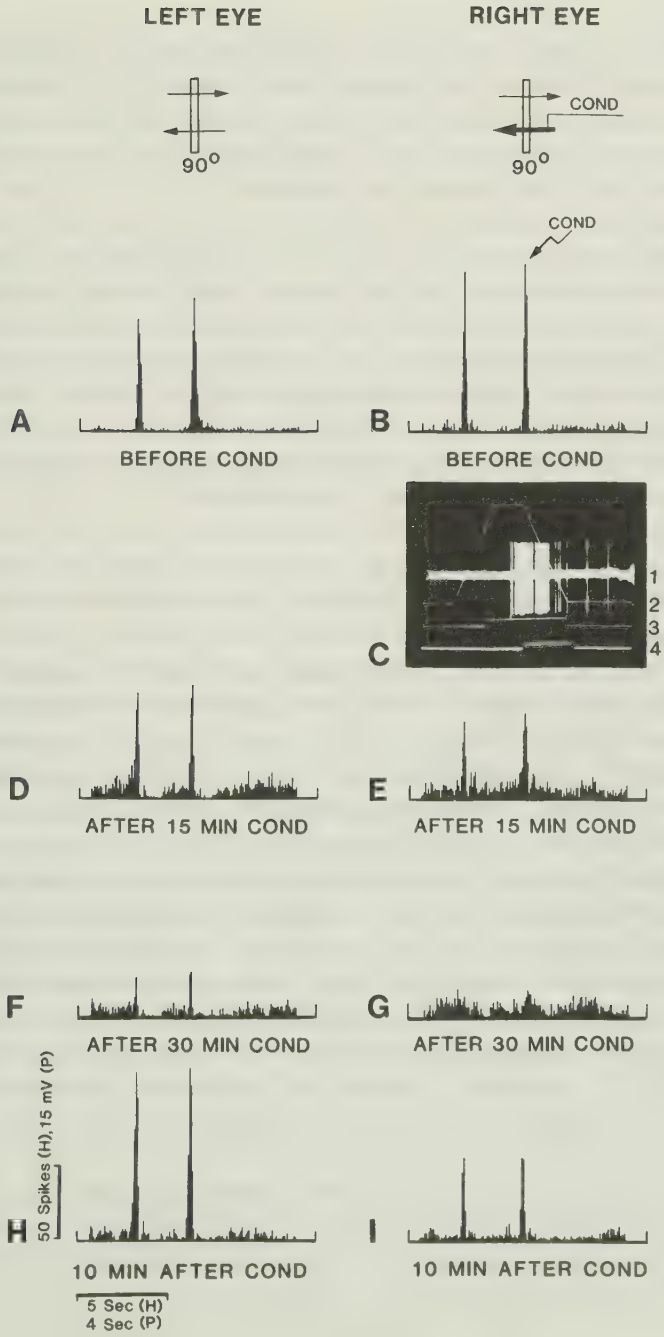
keinen spontanen Änderungen in der Okulardominanz, Orientierungspräferenz oder der Richtungsselektivität kam. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit Hubel und Wiesel (1962), Henry et al. (1973), Heggelund und Albus (1978) und Macy et al. (1982). Mit repetitiver visueller Stimulation ließen sich in den anästhesierten und paralysierten Tieren keine anhaltenden Modifikationen neuronaler Antworteigenschaften erzielen. Dies bestätigt frühere Untersuchungen dazu (siehe S. 44). Ionophorese-Pulse alleine, ohne zusätzliche visuelle Stimulation, sind ebenfalls ungeeignet, plastische Modifikationen zu induzieren. Unzureichend sind Ionophorese-Pulse auch dann, wenn eine visuelle Stimulation erfolgt, ohne zeitgleich mit der ionophoretischen Applikation zu sein.

Anhaltende plastische Modifikationen können jedoch dann erzielt werden, wenn visuelle Antworten mit der Ionophorese gepaart werden. Die Häufigkeit, die Amplituden und die Selektivität der induzierten Änderungen lassen deren Interpretation als spontan auftretende, unspezifische Änderungen der rezeptiven Felder nicht zu. Die Dauer der Antwortmodifikationen stützen die Interpretation plastischer Änderungen, da Rezeptor-Agonist-Interaktionen kürzere Zeitkonstanten aufweisen.

Der Grund für die bessere Modifizierbarkeit von simplen Zellen (vgl. S. 81) liegt wahrscheinlich in den Eigentümlichkeiten des cortikalen Netzwerks. Neurone, die ihre erregenden Afferenzen zu einem großen Teil von monokularen und nicht orientierten Zellen erhalten, müßten in der Okularität und Orientierungspräferenz leichter zu

---

Abb. 32: Modifikation der Antworteigenschaften eines Neurons bei einer erwachsenen Katze (nähere Erläuterungen im Text). Die Konditionierung erfolgte ausschließlich mit ACh (+20 nA). Das Photo (C) zeigt die Antwort der Zelle während der Konditionierung. Die gekennzeichneten Spuren sind: 1.) Ableitung des Neurons, 2.) Hin- und Rückwärtsbewegung des Lichtbalkens, 3.) Dauer der Ionophorese, 4.) Öffnungszeit der Blende.


LEFT EYE
RIGHT EYE
90°
COND
90°
COND
A
BEFORE COND
B
BEFORE COND
C
1
2
3
4
D
AFTER 15 MIN COND
E
AFTER 15 MIN COND
F
AFTER 30 MIN COND
G
AFTER 30 MIN COND
50 Spikes (H), 15 mV (P)
H
10 MIN AFTER COND
I
10 MIN AFTER COND
5 Sec (H)
4 Sec (P)

modifizieren sein als Neurone, zu denen binokulare und bereits orientierungsselektive Afferenzen projizieren. Die Ergebnisse entsprechen dieser Annahme, da simple Zellen, mehr als komplexe Zellen, unter der direkten Kontrolle subcortikaler Afferenzen stehen (Singer et al., 1975; Bullier und Henry, 1979).

Die Ergebnisse stützen die Hypothese der "zentralen Kontrolle" der Plastizität im visuellen Cortex (Singer, 1979; Singer, 1985a,b). Diese Hypothese besagt, daß plastische Prozesse nur dann ablaufen können, wenn retinale Signale mit zusätzlichen nicht-retinalen, permissiven Aktivitäten zusammentreffen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung liefern den ersten direkten Beweis, daß ACh, NA, NMDA und GLU als nicht-retinale Signale dienen können, um neuronale Plastizität im visuellen Cortex zu ermöglichen.

Gestützt wird die Hypothese der zentralen Kontrolle auch durch zelluläre Konditionierungsexperimente in anästhesierten Katzen aus der Gruppe von Y.Fregnac (Fregnac et al., 1984; Fregnac, 1987) sowie durch eine Untersuchung von Tsumoto und Freeman (Tsumoto und Freeman, 1981). Fregnac et al. konnten durch Paarung von visueller Stimulation mit ionophoretischer Ejektion von Kalium-Ionen Änderungen in der Orientierungspräferenz und der Okulardominanz induzieren. Die Ionophorese wurde dabei so justiert, daß sie zu einer Erhöhung der zellulären Aktivität führte. Wurden Ionophorese und visuelle Stimulation nicht gepaart, so traten keine Änderungen in den Antworteigenschaften auf. Tsumoto und Freeman kombinierten visuelle Reizung mit elektrischer Stimulation eines Thalamus-Kerngebietes und konnten so Modifikationen in der Okulardominanz hervorrufen. Diese Veränderungen konnten nicht durch visuelle oder elektrische Stimulation alleine induziert werden.

Schnelle Induktion von Antwortmodifikationen und ihre Beziehung zur neuronalen Plastizität im visuellen Cortex

Durch die Paarung von visueller Stimulation mit ionophoretischer Ejektion von ACh, NA, NMDA und/oder GLU konnten in relativ kurzer Zeit (in der Regel um 30 min) 4 verschiedene, anhaltende Antwortmodifikationen erzeugt werden: homosynaptische Potenzierungen, heterosynaptische Depressionen, kombinierte Effekte und homosynaptische Depressionen. Die Frage ist, ob diese schnell induzierten Antwortmodifikationen die zellulären Veränderungen in der Okulardominanz, Orientierungspräferenz oder Richtungsselektivität widerspiegeln, die während einer Exposition von einer Woche auftreten (siehe Allgemeine Einleitung über Plastizität im visuellen Cortex S. 9 ff). Monokulare Deprivation führt zu einer Abnahme der Effizienz der Verbindungen vom deprivierten Auge. In ähnlicher Weise führt die Aufzucht von jungen Katzen in selektiv strukturierter oder bewegter Umgebung zu einer allgemeinen Antwortreduktion für nicht-erfahrene Orientierungen oder Bewegungen. Dies ist gut mit dem Befund einer heterosynaptischen Depression vereinbar. Die "Reverse-suture" Experimente belegen, daß auch Antwortverbesserungen im visuellen Cortex auftreten. Antwortverbesserungen müssen wahrscheinlich auch bei Modifikationen in den Orientierungspräferenzen durch Langzeit-Exposition gefordert werden. Die Aufzucht in selektiv strukturierter Umgebung führt nicht zu einer allgemeinen Verschlechterung in den Antworteigenschaften (Rauschecker, 1982; Luhmann und Greuel, unveröffentlichte Beobachtungen), was zu erwarten wäre, wenn nur noch die schwachen Antworten auf suboptimal orientierte Stimuli erhalten blieben. Entsprechend würde man Antwortpotenzierungen erwarten, wie sie hier als homosynaptische Potenzierungen vorliegen. Gut zu dem kompetitiven Mechanismus der bekannten plastischen Modifikationen (Rauschecker, 1983) passen die kombinierten Effekte.

Die kombinierten Effekte waren ungefähr gleich häufig wie die anderen Antwortmodifikationen (vgl. S. 75). Tsumoto und Freeman (1981) fanden bei ihren Konditionierungsexperimenten vornehmlich

kombinierte Effekte, während Mioche und Singer bei chronischen Ableitungen mit "floating electrodes" einen biphasischen Verlauf der Okulardominanz-Plastizität beobachteten (W.Singer, persönliche Mitteilung). Die Technik der "floating electrodes" ermöglicht es, direkt in wachen Tieren an einzelnen Zellen oder kleinen Gruppen von Zellen den Verlauf der Okulardominanz-Plastizität bei monokularer Deprivation zu verfolgen. Hierbei zeigte sich bei "reverse suture" - Experimenten, daß unter derartigen Bedingungen zunächst eine Abkopplung vom geschlossenen Auge erfolgte, bevor die Antwort vom offenen Auge zunahm. Möglicherweise kann durch die Konditionierung der biphasische Prozeß der Okulardominanzverschiebung so beschleunigt werden, daß er als synchrone Ab- und Ankopplung in Erscheinung tritt.

Die Beschleunigung plastischer Prozesse durch zelluläre Konditionierung zeigt sich auch aus dem Vergleich der Zeitverläufe, innerhalb derer mit verschiedenen experimentellen Ansätzen Antwortmodifikationen erzielt werden können. Im wachen Tier, bei dem keine zelluläre Konditionierung vorgenommen wird, erfolgen die Änderungen in den Antworteigenschaften in einem Zeitraum von mehreren Stunden (siehe S. 13-16). Zelluläre Konditionierung im anästhesierten Tier erlaubt derartige Änderungen in weniger als 60 min. In der vorliegenden Untersuchung stellten sich anhaltende Antwortmodifikationen innerhalb von 30 min ein. Im gleichen Zeitbereich liegen die von Y.Fregnac induzierten Antwortmodifikationen (Y.Fregnac, persönliche Mitteilung). Tsumoto und Freeman (1981) berichten von Änderungen in der Okulardominanz, die innerhalb von 15 - 20 min eintraten. Die zellulären Konditionierungsexperimente demonstrieren damit die Potenz eines Neurons, unter bestimmten Bedingungen Antwortpotenzierungen und -depressionen zu zeigen. Der Zeitverlauf derartiger Antwortmodifikationen kann in der natürlichen Situation von dem hier gefundenen abweichen.

Die kurze Konditionierungszeit ist wahrscheinlich dafür verantwortlich, daß die Konditionierung nicht bei allen Neuronen erfolgreich verlief. Es gibt von Zelle zu Zelle Unterschiede in der "Sensitivität" für plastische Modifikationen. Dies äußert sich bei monokularer Deprivation darin, daß in Abhängigkeit von der Dauer der Deprivation die Verschiebung in der Okulardominanzverteilung im Verlauf von Stunden und Tagen immer ausgeprägter wird (Olson und Freeman, 1975; Movshon und Dürsteler, 1977). Einige Zellen ändern ihre Okulardominanz schon sehr früh, andere erst spät. Ähnlich verhält es sich auch bei Veränderungen in der Orientierungspräferenz (Blakemore und Mitchell, 1973). Längere Konditionierungszeiten würden wahrscheinlich den Anteil erfolgreicher Konditionierungen erhöhen.

Die kurze Konditionierungszeit kann auch dafür verantwortlich sein, daß die Konditionierung der Orientierungspräferenzen am erfolgreichsten verlief (vgl. S. 78). Bei wachen jungen Katzen führt schon eine Expositionszeit von 3 h in selektiv strukturierter Umgebung zu signifikanten Änderungen in den Orientierungspräferenzen (Blakemore und Mitchell, 1973; Tretter et al.,1975). Um vergleichbare Effekte bei der Okulardominanz zu erzielen, scheinen längere monokulare Expositionszeiten erforderlich zu sein (W.Singer, persönliche Mitteilung; Movshon und Dürsteler, 1977). Daraus kann gefolgert werden, daß Änderungen in Orientierungspräferenzen bei einer kurzen Konditionierungszeit leichter zu induzieren sein müssten. Diese Möglichkeit wird von den experimentellen Daten gestützt.

Die einzige Antwortmodifikation, die nicht in das Bild der neuronalen Plastizität paßt, so wie es aus Populationsanalysen gewonnen wird, ist die homosynaptische Depression. Eine mögliche Erklärung liegt im Konditionierungsvorgang selbst. Die Frequenz der visuellen und ionophoretischen Stimulation sowie die Stärke des Ionophorese-Pulses wurde so gewählt, daß keine Rezeptor-Desensitivierung eintreten sollte. Dennoch können Desensitivierungen im Einzelfall nicht ausgeschlossen werden.

Pharmakologisch versteht man unter "Desensitivierung" einen Mechanismus, durch den die Antwort einer Zelle oder eines Gewebes als Folge einer verlängerten Exposition mit einem Agonisten abnimmt (Cioffi und El-Fakahany, 1986). Desensitivierungen können sowohl mit ACh (Lippa et al., 1986) als auch mit GLU (Braitman, 1986; Bernstein und Fisher, 1985) eingeleitet werden. Die homosynaptischen Depressionen waren häufig mit einer allgemeinen Antwortreduktion verbunden (vgl. Abb. 28). Diese Antwortreduktion könnte man auf eine Desensitivierung durch ein Übermaß applizierter Agonisten zurückführen. Da die beim konditionierten Stimulus zusätzlich zur Ionophorese ausgeschütteten Transmitter lokal eine sehr hohe Konzentration von Agonisten schaffen, würde die Desensitivierung für den konditionierten Stimulus besonders stark sein und zu dem Erscheinungsbild der homosynaptischen Depression führen. Weitere Interpretationsmöglichkeiten werden im folgenden diskutiert.

## Die Rolle der Neuromodulatoren und erregenden Aminosäuren bei der neuronalen Plastizität

Um die Bedingungen in einem wachen Tier zu imitieren, wurden verschiedene "Transmitter" gleichzeitig appliziert (vgl. S. 54). Es gibt eine Reihe von Hinweisen für synergistische Wirkungen von pharmakologisch aktiven Substanzen (Johnson und Ascher,1987; Bloom 1987). Dabei ist die Gesamtwirkung von zwei Substanzen qualitativ unterschiedlich von der Summe der Einzelwirkungen. Beispielsweise können in kultivierten Neuronen aus Mäusegehirnen NMDA oder Glycin einzeln so appliziert werden, daß es zu keinen nennenswerten Einwärtsströmen über die Membran kommt. Werden die gleichen Mengen NMDA und Glycin aber zusammen appliziert, so bewirkt dies einen massiven Einstrom von Ionen in die Zelle (Johnson und Ascher,1987). Synergistische Effekte zwischen erregenden Aminosäuren und Neuromodulatoren sind bisher noch nicht systematisch untersucht worden. Sie können aber in Bezug auf die Plastizität nicht ausgeschlossen werden.

Es wurden keine eindeutigen Beziehungen zwischen der Zusammenstellung der applizierten Substanzen und den resultierenden Modifikationen gefunden (vgl. Tab. V). Es gab keine Art der Antwortmodifikation, die ausschließlich nur mit einer Substanz oder einer bestimmten Kombination von "Transmittern" produziert werden konnte. Die Ergebnisse lassen 2 Interpretationen zu: 1. Es gibt eine "Transmitter"-Spezifität, die jedoch durch den Effekt der Ionophorese auf ein ganzes Zell-Ensemble maskiert wird; 2. Es gibt keine "Transmitter"-Spezifität und die verwendeten Agonisten wirken gemeinsam und möglicherweise synergistisch, um nicht-plastische Synapsen in einen modifizierbaren Zustand zu überführen. Die Richtung der Änderung würde dann von anderen Faktoren abhängen.

Für den ersten Punkt spricht, daß Tendenzen einer Spezifität erkennbar sind. So wurden mit den Neuromodulatoren ACh und NA die meisten Antwortdepressionen beobachtet, während die Applikation der erregenden Aminosäuren häufig Antwortpotenzierungen hervorrief. Die letzte Beobachtung stimmt mit Ergebnissen von A.M. Thomson überein, die zeigte, daß im motorischen und somatosensorischen Cortex der Ratte NMDA-abhängige EPSPs eine Potenzierung durch repetitive Stimulation erfahren können (Thomson et al., 1985; Thomson, 1986a,b). Die Anwendung des Cocktails führte oft zu kombinierten Effekten. Eine mögliche Erklärung wäre, daß ACh und NA Antwortdepressionen fördern, außer dort, wo lokal die Konzentration von intrazellulärem $Ca^{2+}$ erhöht ist. Eine lokale Erhöhung der intrazellulären $Ca^{2+}$-Konzentration ist durch die Anwendung von NMDA und GLU, verbunden mit visueller Stimulation, möglich. Eine alternative Erklärung für die durch ACh induzierte Antwortdepression könnte die erregende Wirkung von ACh auf hemmende Interneurone sein (Mc Cormick und Prince, 1986). Unklar bliebe bei dieser Interpretation allerdings die anhaltende Wirkung der Antwortdepression. Sie könnte nur durch eine Potenzierung inhibitorischer Transmission erklärt werden.

Die zweite Erklärungsmöglichkeit der beobachteten Effekte geht davon aus, daß die applizierten Agonisten Plastizität ermöglichen, ohne jedoch die Richtung der Modifikation festzulegen. Ein solcher "plasticity enable"-Mechanismus könnte die Erhöhung der intrazellulären freien $Ca^{2+}$-Konzentration sein. Calcium ist für eine Reihe intrazellulärer biochemischer Prozesse verantwortlich (als Review: Browning et al., 1985) und scheint bei der neuronalen Plastizität im Hippocampus und im Cerebellum eine wichtige Rolle zu spielen. Im Hippocampus kann die Induktion von Lang-Zeit-Potenzierung (LTP) durch intrazelluläre Injektion von EGTA blockiert werden (Lynch et al., 1983) und im Cerebellum ist das $Ca^{2+}$-abhängige Plateau-Potential für die Induktion der Lang-Zeit-Depression (LTD) verantwortlich (Ekerot und Kano, 1985).

Alle bei der Konditionierung applizierten Agonisten können potentiell die intrazelluläre Konzentration an freien $Ca^{2+}$-Ionen erhöhen. Dies ist in Abb. 33 schematisch dargestellt. Die Erhöhung der intrazellulären $Ca^{2+}$-Konzentration ist auf 2 Wegen möglich: einmal durch Freisetzung aus intrazellulären Speichern durch die Aktivierung des Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat ($PIP_2$) - Metabolismus und zum anderen durch eine Verstärkung des $Ca^{2+}$-Einstroms aus dem Extrazellulärraum.

Die Agonisten ACh, NA und GLU, aber auch Serotonin (5-HT) und Histamin (HIS) können alle den Metabolismus von $PIP_2$ stimulieren (Brown et al.,1984; als Review: Fisher und Agranoff, 1987). Für ACh ist diese Stimulation über muscarinische Rezeptoren nachgewiesen (Fisher und Agranoff, 1987), wobei im ZNS die wichtigere Rolle den $M_1$-Rezeptoren zugewiesen wird (Garcia-Sainz, 1985; Lippa et al., 1986). Noradrenalin scheint ausschließlich über den $\alpha_1$-Rezeptor zu wirken (Johnson und Minneman, 1985; Kemp und Downes, 1986) und GLU in erster Linie über einen Subtypen des Quisqualat-Rezeptors (Sugiyama et al.,1987; Nicoletti et al., 1986 a; Sladeczek et al.,1985). Interessanterweise kann die Effektivität der GLU-induzierten $PIP_2$-Umsetzung im Hippocampus mit steigendem Alter abnehmen (Nicoletti et al.,1986 b) und offensichtlich sogar zu einer

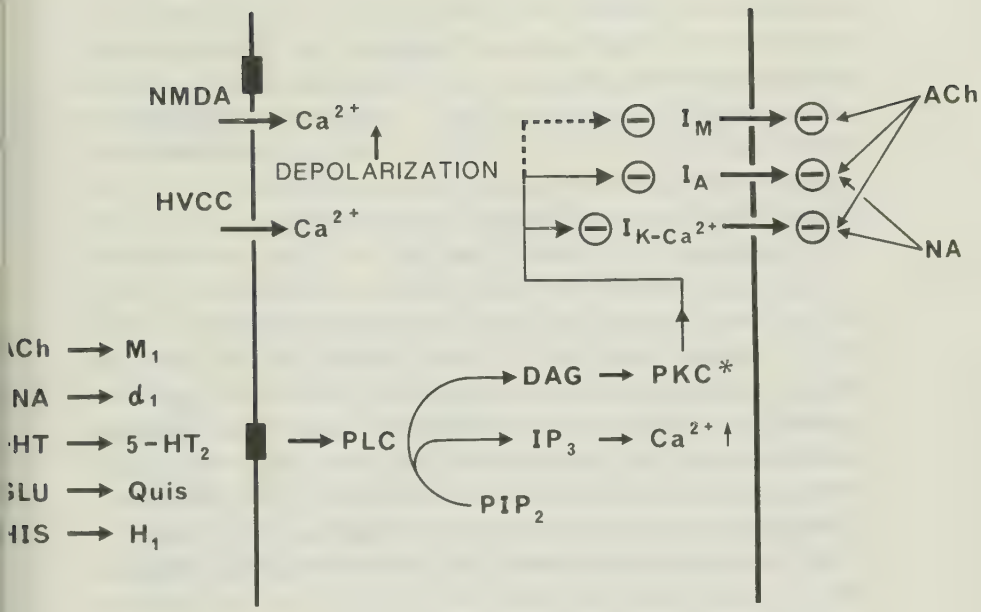



Abb. 33: Darstellung verschiedener Möglichkeiten, wie die bei der Ionophorese verwendeten Agonisten die intrazelluläre Konzentration an freien Calcium-Ionen erhöhen können. HVCC: hochschwellige, spannungsabhängige Calcium-Kanäle, nähere Erläuterungen mit Angabe der weiteren Abkürzungen im Text.

Hemmung des $PIP_2$-Metabolismus führen (Baudry et al.,1986). Die genannten Rezeptoren sind wahrscheinlich über ein G-Protein mit der Phospholipase C verbunden,die die Umsetzung von $PIP_2$ in Inositol-triphosphat ($IP_3$) und Diacylglycerol (DAG) triggert (Taylor und Merritt, 1986). Inositoltriphosphat kann die intrazelluläre Konzentration an freiem $Ca^{2+}$ erhöhen, indem es $Ca^{2+}$ aus intrazellulären Speichern freisetzt (als Review: Berridge und Irvine, 1984). Somit können also alle genannten Agonisten direkt über die Wirkung von "Second Messengers" die $Ca^{2+}$-Konzentration in der Zelle steigern.

Eine andere Möglichkeit des Anstiegs der $Ca^{2+}$-Konzentration besteht in dem Einstrom von $Ca^{2+}$-Ionen aus dem extrazellulären Milieu. Calcium kann dabei über 2 Wege in die Zelle strömen, zum einen über die an den NMDA-Rezeptor "gekoppelte" Ionophore (Mc Dermott et al., 1986), zum anderen über die hochschwelligen, spannungsabhängigen $Ca^{2+}$-Kanäle (als Review: Reuter, 1985). In beiden Fällen muß das Neuron depolarisiert sein, damit ein $Ca^{2+}$-Einwärtsstrom eintritt. Bei der an den NMDA-Rezeptor gekoppelten Ionophore ist die Depolarisation notwendig, um eine Blockade der Ionophore durch $Mg^{2+}$ aufzuheben (Mc Dermott et al., 1986). Glutamat wirkt durch seine agonistische Wirkung an den Aminosäure-Rezeptoren direkt erregend (als Review:Fagg, 1985), während die depolarisierende Wirkung der Modulatoren vorwiegend durch eine Reduktion verschiedener $K^+$-Ströme erfolgt. Die von den Modulatoren reduzierten $K^+$-Ströme sind die $Ca^{2+}$-abhängigen $K^+$-Ströme $I_{K-Ca}$ (Lancaster und Adams, 1986; Hotson und Prince, 1980), der transiente A-Strom $I_A$ (als Review: Rogawski, 1985) und der M-Strom $I_M$ (Brown und Adams, 1980). Für ACh ist die Reduktion von $I_{K-Ca}$ (Mc Cormick und Prince, 1986; Cole und Nicoll, 1984; Madison et al., 1987), von $I_A$ (Nakajima et al., 1986) und von $I_M$ (Brown und Adams, 1980; Mc Cormick und Prince, 1986; Cole und Nicoll, 1984; Madison et al., 1987) nachgewiesen. Noradrenalin blockiert nur $I_{K-Ca}$ (Madison und Nicoll, 1982; Sah et al., 1985) und $I_A$ (Sah et al., 1985).

Wie es zu der Reduktion der $K^+$-Ströme kommt, ist nur zum Teil geklärt. Ein Produkt des $PIP_2$-Metabolismus, Diacylglycerol (DAG), aktiviert die Proteinkinase C (PKC, als Review:Nishizuka, 1986). Die in Abb. 33 dargestellten Agonisten können alle den $PIP_2$-Metabolismus stimulieren und damit PKC aktivieren. Die Aktivierung von PKC kann sowohl zur Reduktion von $I_{K-Ca}$ (Malenka et al., 1986) als auch von $I_A$ (als Review: Kaczmarek, 1987) führen. Die Reduktion von $I_M$ durch PKC ist umstritten (Malenka et al., 1986; Higashida und Brown, 1986). Es ist denkbar, daß die bei der Ionophorese verwendeten Agonisten über die Aktivierung von PKC zu einer erhöhten Depolarisation beigetragen haben. Für NA ergibt

sich zusätzlich noch die Möglichkeit, durch Aktivierung des β-Rezeptors den $I_{K-Ca}$ und $I_A$ zu reduzieren (Madison und Nicoll, 1986 a,b; Sah et al., 1985) und so zu depolarisieren oder direkt durch Phosphorylierung des $Ca^{2+}$-Kanals den $Ca^{2+}$-Einstrom zu erhöhen (Reuter, 1983).

Alle bei der Ionophorese verwendeten "Transmitter" können folglich über mehrere Wege die Konzentration an intrazellulärem, freien $Ca^{2+}$ erhöhen und so möglicherweise die Plastizität von Antworteigenschaften fördern. Der Nachweis für eine NA-induzierte Erhöhung von $Ca^{2+}$-Strömen konnte im Hippocampus erbracht werden (Stanton und Heinemann, 1986). Im Augenblick ist aber noch nicht geklärt, ob der ausschlaggebende Faktor für plastische Modifikationen im visuellen Cortex die depolarisierende Wirkung der Agonisten, der $Ca^{2+}$-Einstrom oder die Aktivierung anderer "Second Messenger" ist. Möglicherweise müssen auch mehrere Faktoren synergistisch zusammenwirken, um Plastizität zu ermöglichen.

Die Abhängigkeit der Antwortmodifikationen vom Entwicklungsstadium

Die Ergebnisse der Konditionierungsexperimente belegen, daß die Wahrscheinlichkeit, außerhalb der sensitiven Phase Antwortmodifikationen zu induzieren, geringer ist. Erstens, in erwachsenen Katzen zeigten sich bei nur 2 von 21 konditionierten Zellen Änderungen in den Antworteigenschaften. Die Änderungen sind in erwachsenen Tieren möglicherweise nur kurzzeitig. Bei einem der beiden Neurone konnte die Dauer der Antwortmodifikation bestimmt werden. Nach einer Antwortdepression trat innerhalb von 10 min eine wesentliche Erholung ein. Zweitens, es ist schwieriger, durch die Konditionierung Modifikationen in der Richtungsselektivität zu erhalten. Es ist bekannt, daß die kritische Phase für die Entwicklung der Richtungsselektivität früher verläuft als die kritischen Phasen der Okulardominanz und Orientierungspräferenz (vgl. S. 17). Als die Versuchstiere in das Experiment genommen wurden, war der Höhepunkt der sensitiven Phase für die Richtungsselektivität schon überschritten.

Die gewonnenen Resultate sind in guter Übereinstimmung mit Tsumoto und Freeman (Tsumoto und Freeman, 1981), die mit ihrem Konditionierungsparadigma (vgl. S. 94) Antwortmodifikationen nur in jungen Katzen erhielten. Fregnac et al. berichten von Änderungen in neuronalen Antworteigenschaften, die auch in erwachsenen Katzen hervorgerufen werden konnten (vgl. S. 94, Fregnac et al., 1984; Fregnac, 1987). Es werden aber keine genauen Angaben über Häufigkeit und Dauer der Antwortmodifikationen gemacht.

Die Gründe für das Ende der sensitiven Phase sind noch unbekannt. Eine Möglichkeit wäre die Reduktion cholinerger und noradrenerger Fasern während der Entwicklung. Eine Abnahme cholinerger Projektionen gegen Ende der kritischen Phase ist jedoch nicht gefunden worden (Stichel und Singer, 1987 a,b) und ist auch nicht für die noradrenergen Projektionen anzunehmen (Jonsson und Kasamatsu, 1983). Eine reduzierte Ausschüttung von Neuromodulatoren erscheint ebenfalls unwahrscheinlich. In beiden Fällen hätte die ionophoretische Applikation der Modulatoren während der Konditionierung den Verlust ausgleichen müssen. Die Ionophorese hatte jedoch in Bezug auf die Modifizierbarkeit der neuronalen Antworteigenschaften keinen Effekt. Die Ergebnisse legen somit nahe, daß das Ende der kritischen Phase durch Veränderungen in den cortikalen Zellen determiniert ist. Hier bestehen 2 Möglichkeiten der postnatalen Modifikation: 1. eine Änderung der Rezeptordichte, -lokalisation und/oder -affinität und 2. eine Änderung in der Funktion der Rezeptoren, z.B. durch eine entwicklungsbedingte Änderung der Kopplung mit "Second Messengers" oder der Substratproteine für Phosphorylierungen. Eine erhöhte Anzahl muscarinischer Bindungsstellen konnte in visuellen Cortices aus Katzen, die sich in der sensitiven Phase befanden, nachgewiesen werden (Shaw et al., 1984; Shaw et al., 1985). Gut mit der sensitiven Phase korreliert auch die Entwicklung der NMDA-Rezeptoren (Tsumoto et al., 1987; Bode-Greuel, persönliche Mitteilung). Die Bindung der $\beta$-Rezeptoren zeigt keine Beziehung zur sensitiven Phase und ist auch nicht durch Dunkelaufzucht zu beeinflussen (Wilkinson et al., 1983; Aoki et al., 1986). Eine Änderung in der Kopplung mit "Second Messengers" ist noch nicht systematisch untersucht worden.

In beiden Fällen, sowohl bei Änderungen in den Rezeptoren als auch bei Änderungen in den intrazellulären Folgeprozessen, muß eine differentielle Genaktivität, bei jungen im Vergleich zu erwachsenen Katzen, in cortikalen Neuronen angenommen werden. Möglicherweise kommt hier den Neuromodulatoren eine Bedeutung zu, die über die Regulation der neuronalen Erregbarkeit hinausgeht. Sie könnten beispielsweise in jungen Tieren, nicht jedoch in erwachsenen, die Transkription von Genen induzieren, die für den Ablauf plastischer Prozesse von Bedeutung sind. In PC 12 - Zellen kann ACh die Transkription des c-fos Onkogens induzieren (Greenberg et al., 1986). Die Induktion erfordert den Einstrom von $Ca^{2+}$-Ionen und erfolgt innerhalb weniger Minuten. Auch c-AMP, dessen Bildung durch NA gefördert wird, kann innerhalb weniger Minuten die Expression verschiedener Gene induzieren (Elsholtz et al., 1986; Comb et al., 1986). Die durch c-AMP aktivierten Gene konnten ebenfalls durch Phorbolester aktiviert werden, was auf eine mögliche gemeinsame Endstrecke für c-AMP- und PKC-abhängige Prozesse hindeutet.

## 5. Zusammenfassung

Bei anästhesierten und paralysierten jungen Katzen wurde versucht, an Einzelzellen Änderungen in der Okulardominanz, Orientierungspräferenz und Richtungsselektivität zu induzieren. Alle jungen Tiere befanden sich in der sensitiven Phase. Für die Induktion der Antwortmodifikationen wurden während der Ableitung suboptimale visuelle Reize mit ionophoretischer Applikation von ACh, NA, NMDA und/oder GLU gepaart. Die Antworten auf optimale visuelle Reize dienten als Kontrollantworten. Mit dieser Methode konnten innerhalb von 30 min in 26 von 48 Neuronen (54%) Änderungen in den Antworteigenschaften induziert werden. Es wurden 4 verschiedene Arten von spezifischen Antwortmodifikationen beobachtet, die ungefähr gleich häufig auftraten: homosynaptische Potenzierung (Verbesserung der mit der Ionophorese gepaarten Antwort), heterosynaptische Depression (Abnahme der Kontrollantwort), kombinierte Effekte (Zunahme der konditionierten Antwort und Abnahme

der Kontrollantwort) und homosynaptische Depression (Abnahme der konditionierten Antwort). Eine Verbesserung der Kontrollantwort wurde nicht beobachtet.

Die Orientierungspräferenz konnte am besten modifiziert werden (bei 60% der Zellen), die Richtungsselektivität am schlechtesten (bei 37,5% der Neurone). Eine Änderung der Okulardominanz war in 47% der Zellen möglich. Simple Zellen erschienen eher modifizierbar als komplexe. Antwortmodifikationen wurden in 70% der simplen, aber nur in 33% der komplexen Neurone gefunden. Es gibt keine eindeutige Korrelation zwischen der Art der Antwortmodifikation und der verwendeten "Transmitter"-Kombination bei der Ionophorese. Tendenziell scheinen erregende Aminosäuren Antwortpotenzierungen zu fördern, während ACh möglicherweise Antwortdepressionen begünstigt. Die Änderungen in den Antworteigenschaften können eine beträchtliche Zeit anhalten (40 min, längstes getestetes Zeitintervall). Verschiedene Kontrollexperimente belegen, daß für eine erfolgreiche Induktion von Antwortmodifikationen die Paarung von visueller Stimulation mit der Ionophorese notwendig ist.

In anästhesierten und paralysierten erwachsenen Katzen wurden bei 2 von 21 Zellen Änderungen in den Antworteigenschaften erhalten. Antwortmodifikationen sind in erwachsenen Tieren außerhalb der kritischen Phase also weniger wahrscheinlich. Möglicherweise sind die Antwortmodifikationen hier auch nur transient. Eine der beiden Zellen konnte lange genug gehalten werden, so daß nach einer Antwortdepression eine weitgehende Erholung der Antwort innerhalb von 10 min beobachtet werden konnte.

Die Ergebnisse liefern die ersten direkten Beweise, daß ACh, NA und EAAs plastische Prozesse im visuellen Cortex fördern. Sie stützen damit die Hypothese der "zentralen Kontrolle", die besagt, daß plastische Prozesse nur dann ablaufen können, wenn retinale Signale mit zusätzlichen nicht-retinalen, permissiven Aktivitäten zusammentreffen (Singer, 1979). Verschiedene Möglichkeiten, wie die applizierten Substanzen die neuronale Plastizität kontrollieren können, sind diskutiert worden.

# IV. ALLGEMEINE DISKUSSION

## 1. Die Bedingungen für cortikale Plastizität

Die Untersuchungen über die Plastizität im visuellen Cortex haben sich in den letzten Jahren zunehmend der Aufklärung zellulärer Mechanismen zugewandt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ergänzen diese Untersuchungen und zeigen, daß plastische Prozesse im visuellen Cortex eine Schwelle haben (Teil II). Präsynaptische Aktivität, die so gering ist, daß diese Schwelle nicht überschritten wird, spielt weder eine signifikante Rolle bei der Stabilisierung noch bei der funktionellen Abkopplung neuronaler Verbindungen. Die Ergebnisse zeigen ferner, daß ACh, NA und EAAs als nicht-retinale Signale dienen können, die plastische Prozesse in anästhesierten und paralysierten jungen Tieren ermöglichen (Teil III). Unklar ist noch, ob diese "Transmitter" ihre Wirkung durch ihren depolarisierenden Effekt ausüben und dadurch erlauben, die Schwelle für plastische Modifikationen zu erreichen, oder ob die Aktivierung der intrazellulären "Second Messengers" der ausschlaggebende Faktor ist. Möglicherweise sind beide Wirkungen von Bedeutung und nicht trennbar.

Die gegenwärtigen Kenntnisse über die Mechanismen neuronaler Plastizität sind in Tab.VII zusammengefasst. Bei einer monokularen Deprivation während der sensitiven Phase kommt es zu einer Stabilisierung der Verbindungen vom offenen Auge und zu einer funktionellen Abkopplung der Verbindungen vom geschlossenen Auge (Spalte 1, vgl. S. 10ff). Die Stabilisierung der Verbindungen vom offenen Auge ist wahrscheinlich mit einer Verbesserung der Erregungsübertragung verbunden, wie aus den "Reverse-Suture" Experimenten hervorgeht. Die in dieser Arbeit gefundenen Antwortpotenzierungen zeigen die Potenz der Neurone zu einer derartigen Verbesserung in der Erregungsübertragung. Die Experimente zeigen ferner, daß für das Ende der kritischen Phase nicht eine Reduktion unspezifischer Projektionssysteme oder eine verminderte

| | COLUMN | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CONDITIONS FOR PLASTICITY | GENES ACCESSIBLE | + | + | + | + | - |
| | ACh/NA | + | - | + | + | + |
| | $Ca^{2+}$-ENTRY | + | ? | - | ? | - |
| | POSTSYNAPT. ACTIVITY | + | + | + | - | + |
| PLASTIC MODIFICATION AS FUNCTION OF PRESYNAPTIC ACTIVITY | PRE MORE ACTIVE | ↑ | ~ or ↑ | ~ or ↑ | ~ | ~ |
| | PRE LESS ACTIVE | ↓ | ~ | ~ | ~ | ~ |

Tab. VII: Darstellung der Bedingungen, die erfüllt sein müssen, um plastische Modifikationen zu ermöglichen. In den mittleren 4 Zeilen sind einzelne Faktoren aufgeführt, deren Bedeutung für cortikale Plastizität untersucht worden ist. Dabei bedeuten: "+": Faktor vorhanden, "-": Faktor nicht vorhanden, "?": es liegen keine gesicherten Erkenntnisse vor. Die unteren 2 Zeilen stellen die sich ergebenden plastischen Modifikationen dar, wie sie z.B. nach monokularer Deprivation erfolgen. Dabei bedeuten Pfeil aufwärts: Konsolidierung, Pfeil abwärts: Abkopplung, Schlangenlinie: keine Veränderung. Nähere Erläuterungen im Text.

Ausschüttung von Neuromodulatoren verantwortlich sein kann, da deren ionophoretische Applikation die Plastizität in erwachsenen Tieren nicht wiederherstellt. Somit müssen die die sensitive Phase limitierenden Faktoren in den cortikalen Zellen selbst zu suchen sein. In der sensitiven Phase scheinen hier also bestimmte Gene aktiv zu sein, die die "molekulare Maschinerie" für plastische Modifikationen bereitstellen. Bei einer monokularen Deprivation ohne

weitere Eingriffe sind die cholinergen und noradrenergen Systeme intakt und ein $Ca^{2+}$-Einstrom über NMDA-abhängige Mechanismen und hochschwellige $Ca^{2+}$-Kanäle ist möglich. Die strukturierte Aktivität vom offenen Auge ist ausreichend, postsynaptische Aktivität zu induzieren. Unter diesen Bedingungen können plastische Prozesse ablaufen.

Wird die monokulare Deprivation mit der Ausschaltung cholinerger und noradrenerger Projektionen verbunden, bleibt die Abkopplung vom geschlossenen Auge aus (Spalte 2, vgl. S. 46). Da bei der monokularen Deprivation nur die Fähigkeit zur Abkopplung bzw. Nicht-Abkopplung untersucht wird, ist unklar, ob unter diesen Bedingungen eine Stabilisierung der Verbindungen vom offenen Auge erfolgen kann und nur die Abkopplung unterbleibt oder ob durch die Ausschaltung der beiden unspezifischen Projektionssysteme plastische Prozesse allgemein verhindert werden. "Reverse-Suture" Experimente können helfen, diese Frage zu klären. Unklar ist auch, ob unter derartigen Bedingungen $Ca^{2+}$-Ströme in die Zellen möglich sind. Trotz der Ausschaltung der unspezifischen Afferenzen können die cortikalen Neurone durch visuelle Reize getrieben werden.

Durch intracortikale Infusion des NMDA-Antagonisten APV oder durch Ketamin-Injektionen können die $Ca^{2+}$-Ströme in die Neurone reduziert werden (Spalte 3, vgl. S. 46). Eine vollkommene Ausschaltung aller $Ca^{2+}$-Ströme ist jedoch nicht gewährleistet, da $Ca^{2+}$ noch über spannungsabhängige $Ca^{2+}$-Kanäle in die Zelle gelangen kann. Unter diesen Bedingungen tritt bei monokularer Deprivation keine Abkopplung vom geschlossenen Auge auf. Auch hier ist unbekannt, ob die Reduktion von $Ca^{2+}$-Strömen einfach den Zustand vor der Deprivation erhält oder noch eine Stabilisierung der Verbindungen vom offenen Auge ermöglicht. Erste Ergebnisse mit "Reverse-Suture" Experimenten legen nahe, daß die Reduktion von NMDA-abhängigen $Ca^{2+}$-Strömen die Plastizität allgemein, also auch die Konsolidierung neuronaler Verbindungen, verhindert (Q. Gu, persönliche Mitteilung). Bei diesen Experimenten wurde zunächst für 1 Woche monokular depriviert. Dann wurde über Minipumpen

intracortikal APV infundiert und das deprivierte Auge für 1 Woche geöffnet, während das offene Auge nun depriviert wurde. Intracortikale APV-Ionophorese kann in jungen Katzen die postsynaptische Antwort auf visuelle Stimuli fast vollständig unterdrücken (Tsumoto et al., 1987). Bei der intracortikalen Applikation von APV mit Minipumpen gibt es aber einen Bereich, in dem die Plastizität verhindert wird, obwohl postsynaptische Antworten noch möglich sind (W.Singer, persönliche Mitteilung).

Verschiedene Experimente belegen, daß die Aktivierung postsynaptischer Neurone eine notwendige, wenn auch nicht hinreichende Bedingung für plastische Modifikationen ist (Spalte 4, vgl. Teil II der vorliegenden Arbeit). Präsynaptische Aktivität, die die cortikalen Neurone nicht über eine Schwelle hinweg erregen kann, spielt auch keine Rolle bei plastischen Prozessen. Die $Ca^{2+}$-Ströme sind unterhalb dieser Schwelle vermutlich sehr klein, da eine ausreichende Depolarisation für diese Ströme nicht erreicht wird. Die Frage ist, wie bei "Reverse-Suture" Experimenten eine erneute funktionelle Ankopplung einmal "deprivierter Synapsen" erfolgen kann, wenn diese zunächst nicht in der Lage sind, das postsynaptische Neuron in ausreichender Weise zu erregen. Eine Möglichkeit ist, daß durch die hohe präsynaptische Aktivität lokal an einzelnen Synapsen die Schwellen für einen $Ca^{2+}$-Einstrom erreicht werden könnten, ohne daß die Summe der derart aktivierten Synapsen eine nennenswerte Impulsfolge auslöst. Damit in Einklang ist die Beobachtung von H.Geiger und W.Singer, daß auch schwache postsynaptische Aktivitäten von wesentlichen $Ca^{2+}$-Strömen begleitet sein können (Geiger und Singer, 1986). Den dendritischen Spines mag in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung als "$Ca^{2+}$-Akkumulatoren" zukommen. Ferner könnten auch kooperative Phänomene bei der funktionellen Ankopplung eine Rolle spielen (siehe Teil IV.2.).

Bei erwachsenen Katzen kann angenommen werden, daß bestimmte Gene, die in jungen Tieren plastische Modifikationen zulassen, weniger oder nicht mehr aktiv sind (Spalte 5, vgl. S. 105). Im einfachsten

Fall wird die Synthese von $Ca^{2+}$-Kanal-Proteinen und von NMDA-Rezeptoren bei erwachsenen Tieren reduziert. Durch autoradiographische Versuche ließ sich nachweisen, daß sowohl hochschwellige $Ca^{2+}$-Kanäle (Bode-Greuel und Singer, 1987) als auch NMDA-Rezeptoren (Bode-Greuel, persönliche Mitteilung) bei erwachsenen Katzen in geringerer Menge als bei jungen Katzen auftreten. Unterstützt wird dieses Ergebnis durch physiologische Untersuchungen, die zeigen, daß im visuellen Cortex erwachsener Katzen, im Gegensatz zu jungen Katzen, keine wesentlichen $Ca^{2+}$-Ströme mehr ausgelöst werden können (Geiger und Singer, 1986). Ferner sind in jungen Katzen geringere NMDA-Ionophorese-Ströme notwendig, um die cortikalen Neurone zu aktivieren (Tsumoto et al., 1987). Ob ein verringerter $Ca^{2+}$-Einstrom der einzige Grund für das Ausbleiben plastischer Modifikationen in erwachsenen Tieren ist, wäre noch zu untersuchen.

Zukünftige Arbeiten werden zu klären haben, unter welchen Bedingungen ein $Ca^{2+}$-Einstrom noch möglich ist, welche Folgen eine Erhöhung der freien intrazellulären $Ca^{2+}$-Konzentration auf Potenzierungs- und Depressionsvorgänge hat und über welche Mechanismen die Neuromodulatoren ACh und NA neuronale Plastizität beeinflussen.

## 2. Neuronale Plastizität in anderen Modellsystemen

Die bei der Konditionierung gefundenen anhaltenden Antwortpotenzierungen und -depressionen legen einen Vergleich mit den Potenzierungs- und Depressionsvorgängen im Hippocampus nahe. Antwortpotenzierungen im Hippocampus sind zuerst von Bliss und Lomo sowie Bliss und Gardner-Medwin im Hippocampus des Kaninchens beschrieben worden (Bliss und Lomo, 1973; Bliss und Gardner-Medwin, 1973). Hochfrequente elektrische Stimulation des Tractus perforans führte zu einer Antwortpotenzierung bei den Körnerzellen im Gyrus dentatus. Die Antwortpotenzierungen wurden später auch in den

Hippocampus-Regionen CA1 und CA3 gefunden (als Review: Teyler und DiScenna, 1987). Da die Antwortpotenzierung in vivo mehrere Tage und in vitro mehrere Stunden andauern kann, wurde sie als "Long-Term-Potentiation" (LTP) bezeichnet. LTP ist spezifisch für die hochfrequent stimulierten Fasern und tritt nicht bei anderen Verbindungen auf (Andersen et al., 1977; Mc Naughton und Miller, 1986).

Wie plastische Modifikationen im visuellen Cortex besitzt auch die Induktion von LTP eine Schwelle, die überschritten werden muß, um eine Potenzierung zu gewährleisten (Mc Naughton et al., 1978; Scharfman und Sarvey, 1985). Die Potenzierung einer Antwort auf einen unterschwelligen elektrischen Reiz kann jedoch dann ausgelöst werden, wenn der unterschwellige Reiz entweder mit postsynaptischen, intrazellulär applizierten depolarisierenden Pulsen gepaart wird (Wigström et al., 1986; Gustafsson et al.; 1987) oder wenn die Paarung des unterschwelligen Reizes mit einer überschwelligen, LTP induzierenden Stimulation anderer Afferenzen erfolgt (Wigström und Gustafsson, 1985; Gustafsson und Wigström, 1986). Wird die intrazelluläre Depolarisation oder die überschwellige Stimulation nicht zeitgleich der unterschwelligen Stimulation überlagert, so potenziert die Antwort auf die unterschwellige Stimulation nicht. Die Situation ist hier ähnlich wie bei den Konditionierungsexperimenten im visuellen Cortex, wo nur die Paarung von visuellem Reiz mit der Ionophorese langfristige Änderungen in den Antworteigenschaften erzeugte. Die Antwortpotenzierungen im visuellen Cortex traten spezifisch nur bei den konditionierten Antworten auf und nicht bei den Kontrollantworten. Auch im Hippocampus ist die LTP der Antworten auf unterschwellige Reize spezifisch für die, die mit der Depolarisation oder den überschwelligen Reizen gepaart wurden (Kelso et al., 1986; Kelso und Brown, 1986). Zwischen homosynaptischen Potenzierungen im visuellen Cortex und LTP im Hippocampus bestehen also eine Reihe bemerkenswerter Parallelen.

Die Parallelen setzen sich bei den modulierenden Systemen fort. Stimulation der mesencephalen Formatio retikularis, die zu großen $Ca^{2+}$-Strömen im visuellen Cortex führt und dort bei Paarung mit visueller Stimulation Änderungen in den Antworteigenschaften einzelner Neurone induzieren kann (Geiger und Singer, 1986), verstärkt auch die LTP im Gyrus dentatus der Ratte (Bloch und Laroche, 1985). Ferner gibt es Beweise, daß NA sowohl die Amplitude und die Dauer als auch die Wahrscheinlichkeit der Induktion von LTP erhöht (Hopkins und Johnston, 1984; Stanton und Sarvey,1985). Die Bedeutung der Aktivierung von NMDA-Rezeptoren und des freien intrazellulären $Ca^{2+}$ konnte durch Applikation von NMDA-Antagonisten (Morris et al., 1986; Wigström et al., 1986,b) und durch intrazelluläre Injektion des $Ca^{2+}$-Chelators EGTA (Lynch et al., 1983) nachgewiesen werden. In beiden Fällen wurde die Induktion von LTP verhindert. Das intrazelluläre $Ca^{2+}$ spielt möglicherweise eine Rolle bei der Aktivierung von PKC. Es ist bekannt, daß PKC die LTP im Hippocampus verstärkt (Linden et al., 1986; Akers et al., 1986).

Die Möglichkeit, LTP durch Paarung mit einem depolarisierenden Puls oder einer überschwelligen Stimulation anderer Afferenzen assoziativ zu induzieren oder durch postsynaptische EGTA-Injektion oder Hyperpolarisation (Malinow und Miller, 1986) zu blockieren, spricht für eine postsynaptische Komponente bei der LTP. Auf der anderen Seite wurde nach der Induktion von LTP eine erhöhte Ausschüttung von GLU festgestellt, was eine präsynaptische Beteiligung nahelegt (Feasey et al., 1986; Lynch und Bliss, 1986). Gegenwärtig wird angenommen, daß für die Induktion von LTP ein postsynaptischer Mechanismus verantwortlich ist, während für die Erhaltung der LTP präsynaptische Mechanismen eine Rolle spielen (als Review: Collingridge und Bliss, 1987). Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann nicht eindeutig entschieden werden, in welcher Weise bei der Plastizität im visuellen Cortex post- oder präsynaptische Prozesse beteiligt sind. Eine postsynaptische Komponente ist in früheren Untersuchungen nachgewiesen worden (Rauschecker und Singer, 1979; Rauschecker und Singer, 1981; Cynader und Mitchell, 1977).

Die Vielzahl der Gemeinsamkeiten zwischen den in vivo gefundenen Antwortpotenzierungen im visuellen Cortex und der LTP im Hippocampus legt nahe, das LTP-Modell auf den visuellen Cortex zu übertragen. Erste in-vitro-Untersuchungen im cerebralen Cortex zeigten, daß auch im Cortex nach elektrischer Stimulation LTP auftreten kann (Lee, 1982; Komatsu et al., 1981). In Katzen war die Möglichkeit, LTP im visuellen Cortex auszulösen, auf Jungtiere beschränkt (Komatsu et al., 1981).

Die Induktion von LTP in einem "Pathway" kann zu einer Reduktion der Antworten von einem anderen stimulierten Faserbündel führen (Lynch et al., 1977; Dunwiddie und Lynch, 1978; Abraham et al., 1985; Krug et al., 1985). Da diese heterosynaptische Depression lange anhalten kann, ist sie auch als "Long-Term-Depression" (LTD) bezeichnet worden. Heterosynaptische LTD kann auch ohne die Induktion von LTP ausgelöst werden (Abraham und Goddard, 1983). Niederfrequente Stimulation führt häufig zu einer homosynaptischen Form der LTD (Bramham und Srebro, 1987; Dunwiddie und Lynch, 1978). Diese im Hippocampus beschriebenen Antwortmodifikationen entsprechen weitgehendst den kombinierten Effekten sowie den hetero- und homosynaptischen Depressionen im visuellen Cortex. Wie bei der Induktion von LTP scheint auch für die Induktion von LTD eine Erhöhung der intrazellulären $Ca^{2+}$-Konzentration notwendig zu sein (Turner et al., 1982).

Ähnliche Depressionsphänomene finden sich auch im Cerebellum (Ito et al., 1982; Ekerot und Kano, 1985; als Review: Ito, 1987). Zeitgleiche, d.h. gepaarte Stimulation der Parallel- und Kletterfasern resultiert in einer lange anhaltenden Depression der durch die Parallelfasern in Purkinje-Zellen ausgelösten Antworten. Das Auftreten der Antwortdepressionen ist vermutlich $Ca^{2+}$-abhängig. Parallelen ergeben sich ferner zur Meeresschnecke Hermissenda crassicornis. Die Rotation des Tieres bewirkt bei Hermissenda eine Körperkontraktion, während ein Lichtreiz ohne Effekt bleibt. Die Paarung von Licht mit Rotation führt schließlich zu einer Kontraktion, auch wenn der Lichtreiz alleine präsentiert

wird (als Review: Alkon 1985). Die neuronalen Mechanismen, die dieser Verhaltensantwort zugrunde liegen, konnten bis zur subzellulären Ebene zurückverfolgt werden. Attraktiv ist, daß, ähnlich wie im visuellen Cortex, eine Beteiligung postsynaptischer Elemente an der plastischen Modifikation angenommen wird. Auch dem $Ca^{2+}$ wird hier eine wesentliche Rolle bei der neuronalen Plastizität zugewiesen. Es gibt Hinweise dafür, daß intrazelluläres $Ca^{2+}$ für die Aktivierung bestimmter Proteinkinasen von Bedeutung ist (Alkon, 1984; Acosta-Urquidi et al., 1984). Die Erkenntnisse über die Plastizität bei Aplysia californica (als Reviews: Kandel und Schwarz, 1982; Rayport und Kandel, 1986) sind schwieriger auf die Situation im visuellen Cortex zu übertragen, da der vorgeschlagene Mechanismus eine Beteiligung postsynaptischer Elemente ausschließt.

## 3. Zusammenfassung

Es wurden die Bedingungen diskutiert, die erfüllt sein müssen, um anhaltende Antwortmodifikationen im visuellen Cortex zu ermöglichen. Plastizität im visuellen Cortex erfordert die Integrität der cholinergen und noradrenergen Projektionssysteme sowie die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren, die einen $Ca^{2+}$-Einstrom zur Folge hat. Intracortikale, ionophoretische Applikation der entsprechenden Agonisten kann in jungen Katzen lokal plastische Prozesse induzieren, kaum jedoch in Erwachsenen. Daraus folgt, daß die Veränderungen, die zur Beendigung der kritischen Phase führen, in den cortikalen Zellen selbst stattfinden, wahrscheinlich durch eine Änderung in der Genaktivität. Das cortikale, postsynaptische Neuron muß ferner über eine kritische Schwelle depolarisiert werden. Unklar ist noch, ob die unspezifischen Projektionen nur für die Abkopplung von Bedeutung sind oder für die Plastizität allgemein, also auch für die Stabilisierung neuronaler Verbindungen. Die

gleiche Unklarheit betrifft die Rolle, die $Ca^{2+}$ bei der neuronalen Plastizität spielt. Auch die Minimalbedingungen, unter welchen $Ca^{2+}$-Ströme noch auftreten können, sind nicht genau bekannt.

Plastizität im visuellen Cortex hat viele Gemeinsamkeiten mit der Plastizität im Hippocampus. Die Antwortpotenzierungen und -depressionen im visuellen Cortex sind sehr ähnlich den LTP- und LTD-Phänomenen. Für Antwortpotenzierungen müssen in beiden Fällen, im visuellen Cortex wie im Hippocampus, Schwellen überschritten sowie NMDA-Rezeptoren aktiviert werden. Neuromodulatoren können den Verlauf von LTP positiv beeinflussen. Es wird vermutet, daß den Antwortmodifikationen im visuellen Cortex ähnliche Mechanismen zugrunde liegen wie den Antwortmodifikationen im Hippocampus.

## V. ALLGEMEINE ZUSAMMENFASSUNG

Die rezeptiven Felder der Neurone im visuellen Cortex der Katze weisen 3 Eigenschaften auf, die auf der Integrationsebene der Retina und des CGL noch nicht verwirklicht sind: die Binokularität, die Orientierungspräferenz und die Richtungsselektivität. In einer sensitiven Phase früher postnataler Entwicklung unterliegen diese 3 Eigenschaften erfahrungsabhängigen Modifikationen. Den erfahrungsabhängigen Modifikationen liegt wahrscheinlich eine funktionelle, jedoch nicht strukturelle, Reorganisation excitatorischer Verbindungen zugrunde. Über die zellulären Mechanismen dieser neuronalen Plastizität ist noch nicht sehr viel bekannt.

In einer ersten Versuchsreihe wurde die Bedeutung von unstrukturierter Aktivität und von Spontanaktivität bei der neuronalen Plastizität untersucht. Dazu wurde bei 7 jungen Katzen ein Auge mit TTX inaktiviert und bei weiteren 7 Kontrolltieren ein Auge durch eine Lidnaht depriviert. Bei 3 weiteren Tieren wurde ein Auge mit TTX inaktiviert, während das andere depriviert wurde. Bei den monokular behandelten Katzen verschob sich die Okulardominanz zum offenen Auge hin. Zwischen den Okulardominanzverteilungen der monokular inaktivierten und monokular deprivierten Katzen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden ($p\ 0{,}3/\chi^2$). Bei den binokular behandelten Tieren, bei denen das eine Auge mit TTX inaktiviert und das andere depriviert worden war, zeigte sich keine Verschiebung in der Okulardominanzverteilung. Daraus folgt, daß aktivitätsabhängige Modifikationen in der Okulardominanz eine Schwelle haben. Präsynaptische Aktivität, die ein postsynaptisches Neuron nicht über diese Schwelle hinweg erregen kann, spielt weder eine signifikante Rolle bei der funktionellen Abkopplung noch bei der Stabilisierung neuronaler Verbindungen.

Die Erregung eines Neurons über diese "Plastizitätsschwelle" ist zwar eine notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung für erfahrungsabhängige Modifikationen. Damit diese ablaufen können, muß mindestens eins von zwei unspezifischen Projektionssystemen, das cholinerge oder das noradrenerge, unversehrt bleiben. Ferner müssen NMDA-Rezeptoren aktivierbar sein. Da die allgemeine Ausschaltung dieser Systeme eine Reihe unspezifischer Effekte nach sich ziehen kann, wurde in einer zweiten Reihe von Experimenten versucht, lokal im akuten Versuch plastische Modifikationen zu induzieren. Dazu wurde während einer Ableitung von einer Einzelzelle die Antwort auf einen suboptimalen Lichtreiz mit einer ionophoretischen Applikation von ACh, NA, NMDA und/oder GLU gepaart. Die Antworten auf optimale visuelle Stimuli dienten als Kontrollantworten.

Mit dieser Methode konnten bei jungen Katzen innerhalb von 30 min in 26 von 48 Neuronen (54%) Änderungen in den Antworteigenschaften induziert werden. Es wurden 4 verschiedene Arten von spezifischen Antwortmodifikationen beobachtet: homosynaptische Potenzierung (Verbesserung der mit der Ionophorese gepaarten, konditionierten Antwort), heterosynaptische Depression (Abnahme der Kontrollantwort), kombinierte Effekte (Zunahme der konditionierten Antwort und Abnahme der Kontrollantwort) und homosynaptische Depression (Abnahme der konditionierten Antwort). Alle Antwortmodifikationen traten ungefähr gleich häufig auf. Eine Verbesserung einer Kontrollantwort wurde nie beobachtet.

Die Okulardominanz konnte in 47% der Zellen modifiziert werden, die Orientierungspräferenz in 60% der Zellen und die Richtungsselektivität in 37,5% der Neurone. Änderungen in den Antworteigenschaften konnten in simplen Zellen leichter induziert werden als in komplexen. Zwischen der erzielten Art der Antwortmodifikation und der verwendeten "Transmitter"-Kombination gab es keine eindeutige Korrelation. Die Änderungen in den Antwortmodifikationen konnten eine beträchtliche Zeit andauern (40 min, längstes getestetes Zeitintervall). Verschiedene Kontrollexperimente zeigten, daß nur durch die Paarung von visueller

Stimulation mit der Ionophorese eine erfolgreiche Modifikation von Antworteigenschaften möglich war. Bei erwachsenen Katzen gelang es nur bei 9,5% der konditionierten Neurone, Änderungen in den Antworteigenschaften zu induzieren. Die Änderungen sind bei erwachsenen Tieren möglicherweise nur transient.

Die Ergebnisse liefern die ersten direkten Beweise, daß ACh, NA und EAAs plastische Prozesse im visuellen Cortex fördern. Sie stützen damit die Hypothese der "zentralen Kontrolle", die besagt, daß plastische Prozesse nur dann ablaufen können, wenn retinale Signale mit zusätzlichen nicht-retinalen, permissiven Aktivitäten zusammentreffen.

Verschiedene Möglichkeiten sind diskutiert worden, wie die applizierten Substanzen neuronale Plastizität kontrollieren können. Dabei wurde hervorgehoben, daß alle Substanzen die Fähigkeit besitzen, die Konzentration an intrazellulärem freien $Ca^{2+}$ zu erhöhen, welches für die Aktivierung verschiedener Proteinkinasen von Bedeutung ist. Gesichertes Wissen über die Rolle, die $Ca^{2+}$ bei der neuronalen Plastizität spielen kann, liegt allerdings noch nicht vor. Aufgrund der Ähnlichkeiten der Antwortmodifikationen im visuellen Cortex mit den LTP/LTD-Phänomenen im Hippocampus wurde diskutiert, daß LTP/LTD-ähnliche Mechanismen auch die Grundlage für die neuronale Plastizität im visuellen Cortex bilden.

## VI. LITERATURVERZEICHNIS

Abraham, W.C., and Goddard, G.V. (1983): Asymmetric relationships between homosynaptic long-term potentation and heterosynaptic long-term depression. Nature 305: 717-719.

Abraham, W.C., Gustafsson, B., and Wigström, H. (1986): Single high strength afferent volleys can produce long-term potentation in the hippocampus in vitro. Neurosci. Lett. 70: 217-222.

Abraham, W.C., Bliss, T.V.P. and Goddard, G.V. (1985): Heterosynaptic changes accompany long-term but not short-term potentiation of the perforant path in the anaesthetized rat. J. Physiol. 363: 335-349.

Acosta-Urquidi, J., Alkon, D.L., and Neary, J.T. (1984): Ca-dependent protein kinase injection in a photoreceptor mimics biophysical effects of associative learning. Science 224: 1254-1257.

Akers, R.F., Lovinger, D.M., Colley, P.A., Linden, D.J., and Routtenberg, A. (1986): Translocation of protein kinase C activity may mediate hippocampal long-term potentiation. Science 231: 587-589.

Albus, K. (1979): 14 C-Deoxyglucose mapping of orientation subunits in the cat's visual cortical areas. Exp. Brain Res. 37: 609-613.

Albus, K. and Donate-Oliver, F. (1977): Cells of origin of the occipitopontine projection in the cat: functional properties and intracortical location. Exp. Brain Res. 28: 167-174.

Alkon, D.L. (1984): Calcium-mediated reduction of ionic currents: a biophysical memory trace. Science 226: 1037-1045.

Alkon, D.L. (1985): Changes of membrane currents and calcium-dependent phosphorylation during associative learning. In: Alkon, D.L., Woody, C.D.(Eds): Neural mechanisms of conditioning. Plenum Press, New York.

Andersen, P., Sundberg, S.H., Sveen, O., Swann, J.N. and Wigström, H. (1977): Specific long-lasting potentiation of synaptic transmission in hippocampal slices. Nature 266: 736-737.

Aoki, C., Kaufman, D. and Rainbow, T.C. (1986): The ontogeny of the laminar distribution of $\beta$ -adrenergic receptors in the visual cortex of cats, normally reared and dark- reared. Dev. Brain Res. 27: 109-116.

Baraban, J.U.: (1987) Phorbol esters: probes of protein kinase C function in the brain. TINS 10: 57-58.

Barany, A. and Feher O. (1978): Conditioned changes of synaptic transmission in the motor cortex of the cat. Exp. Brain Res. 33: 283-298.

Barany, A. and Feher, O. (1981): Intracellular studies on cortical synaptic plasticity. Exp. Brain Res. 41: 124-134.

Barany, A. and Feher, O. (1981): Synaptic facilitation requires paired activation of convergent pathways in the neocortex. Nature: 290: 413-415

Baudry, M., Evans, J. and Lynch, G. (1986): Excitatory amino acids inhibit stimulation of phosphatidylinositol metabolism by aminergic agonists in hippocampus. Nature: 319: 329-331.

Bear, M.F., Singer, W. (1986): Modulation of visual cortical plasticity by acetylcholine and noradrenaline. Nature 320: 172-176.

Bear, M.F., Daniels, J.D. (1983): The plastic response to monocular deprivation persists in kitten visual cortex after chronic depletion of norepinephrine. J. Neurosci 3: 407-416.

Bear, M.F., Paradiso, M.A., Schwartz, M, Nelson, S.B., Carnes, K.M. and Daniels, J.P. (1983): Two methods of catecholamine depletion in kitten visual cortex yield different effects on plasticity. Nature 302: 245-247.

Bear, M.F., Schmechel, D.E. and Ebner, F.F. (1985): Glutamic acid decarboxylase in the striate cortex of normal and monocularly deprived kittens. J. Neurosci 5: 1262-1275.

Bear, M.F., Cooper, L.N. and Ebner, F.F. (1987): A physiological basis for a theory of synapse modification. Science 237: 42-48.

Berman, N. and Daw, N.W. (1977): Comparison of the critical periods for monocular and directional deprivations in kittens. J. Physiol. (Lond.) 265: 249-254.

Bernstein, J., and Fisher, R.S. (1985): Excessive glutamate as an inhibitor of excitatory transmission in rat hippocampal slice. Neurosci. Lett 61: 19-24.

Berridge, M.J. and Irvine R.F. (1984): Inositol trisphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction. Nature 312: 315-321.

Bienenstock, E., Fregnac, Y. and Thorpe S, (1983): Ionophoretic clamp of activity in visual cortical neurons in the cat: a test of Hebb's hypothesis. J. Physiol. (Lond.) 345: 123 P.

Blakemore, C. and Cooper, G.F. (1970): Development of the brain depends on the visual environment. Nature: 228: 477-478.

Blakemore, C. and Mitchell, D.E. (1973): Environmental modification of the visual cortex and the neural basis of learning and memory. Nature 241: 467-468.

Blakemore, C. and van Sluyters, R.C. (1974): Reversal of the physiological effects of monocular deprivation in kittens: further evidence for a sensitive period. J. Physiol. (Lond.) 237: 195-216.

Blakemore, C. and van Sluyters, R.C. (1975): Innate and environmental factors in the development of the kitten's visual cortex. J. Physiol. (Lond.) 248: 663-716.

Blakemore, C., van Sluyters, R.C., Peck, C.K. and Hein, A. (1975): Development of cat visual cortex following rotation of one eye. Nature 257: 584-586.

Bliss, T.V.P. and Gardner-Medwin, A.R. (1973): Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J. Physiol. (Lond.) 232: 357-374.

Bliss, T.V.P. and Lomo, T. (1973): Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J. Physiol. (Lond.) 232: 331-356.

Bloch, V. and Laroche, S. (1985): Enhancement of long-term potentiation in the rat dentate gyrus by post-trial stimulation of the reticular formation. J. Physiol. (Lond.) 360: 215-231.

Bloom, F.E. (1987): What is the role of the general activating systems in cortical function? In: Neurobiology of the Neocortex, P. Rakic and W. Singer (eds.), Wiley, in press.

Bode-Greuel, K.M. and Singer, W. (1987): The distribution of binding sites for organic Ca-channel blockers in the primary visual cortex of kittens and adult cats. Exp. Brain Res., submitted.

Braastad, B.O. and Heggelund, P. (1985): Development of spatial receptive-field organization and orientation selectivity in kitten striate cortex. J. Neurophysiol. 53: 1158-1178.

Braitman, D.J. (1986): Desensitization to glutamate and aspartate in rat olfactory (prepyriform) cortex slice. Brain Res. 364: 199-203.

Bramham, C.R. and Srebro, B. (1987): Induction of long-term depression and potentiation by low- and high-frequency stimulation in the dentate area of the anaesthetized rat: magnitude, time course and EEG. Brain Res. 405: 100-107.

Brodal, P. (1978): The corticopontine projections in the rhesus monkey. Origin and principles of organization. Brain 101: 251-283.

Brodmann, K. (1925): Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde. Barth, Leipzig.

Brons, J.F. and Woody, C.D. (1980): Long-term changes in excitability of cortical neurons after Pavlovian conditioning and extinction. J. Neurophysiol. 44: 605-615.

Brown, D.A. and Adams, P.R. (1980): Muscarinic suppression of a novel voltage-sensitive K+ current in a vertebrate neurone. Nature: 283: 673-676.

Brown, E., Kendall, D.A. and Nahorski, S.R. (1984): Inositol phospholipid hydrolysis in rat cerebral cortical slices: I. Receptor characterisation. J. Neurochem. 42: 1375-1387.

Browning, M., Dunwiddie, T., Bennet, W., Gispen, W. and Lynch, G. (1979): Synaptic phosphoproteins: specific changes after repetitive stimulation of the hippocampal slice. Science: 203: 60-62.

Browning, M.D., Huganir, R. and Greengard, P. (1985): Protein phosphorylation and neuronal function. J. Neurochem. 45: 11-23.

Buisseret, P., Gary-Bobo, E. and Imbert, M (1978): Ocular motility and recovery of orientational properties of visual cortical neurons in dark-reared kittens. Nature: 272: 816-817.

Buisseret, P. and Singer, W. (1983): Proprioceptive signals from extraocular muscles gate experience-dependent modifications of receptive fields in the kitten visual cortex. Exp. Brain Res. 51: 443-450.

Carey, R.G., Bear,M.F. and Diamond, I.T. (1980) The laminar organization of the reciprocal projections between the claustrum and striate cortex in the tree shrew, Tupaia glis. Brain Res. 184: 193-198.

Changeux, J.P. and Danchin, A. (1976): Selective stabilisation of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks. Nature 264: 705-712.

Chapman, B., Jacobsen, M.D., Reiter, H.O. and Stryker, M.P (1986): Ocular dominance shift in kitten visual cortex caused by imbalance in retinal electrical activity. Nature 324: 154-156.

Cioffi, C.L. and El-Fakahany, E.E. (1986): Short-term desensitization of muscarinic cholinergic receptors in mouse neuroblastoma cells: selective loss of agonist low-affinity and pirenzepine high-affinitiy binding sites. J. Pharmacol. Exp. Ther. 238: 916-923.

Cole, A.E. and Nicoll, R.A. (1984): Characterization of a slow cholinergic post-synaptic potential recorded in vitro from rat hippocampal pyramidal cells. J. Physiol. 352: 173-188.

Collingridge, G.L., and Bliss, T.V.P. (1987): NMDA receptors - their role in long-term potentiation. TINS 10: 288-293.

Colonnier, M. (1968): Synaptic patterns on different cell types in the different laminae of the cat visual cortex. An electron microscopic study. Brain Res. 9: 268-287.

Comb, M., Birnberg, N.C., Seasholtz, S.. Herbert, E and Goodman, H.M. (1986): A cyclic AMP- and phorbol-ester inducible DNA element. Nature 323: 353-356.

Cynader, M. (1983): Prolonged sensitivity to monocular deprivation in dark-reared cats: effects of age and visual exposure. Dev. Brain Res. 8: 155-164.

Cynader, M. and Chernenko, G. (1976): Abolition of direction selectivity in the visual cortex of the cat. Science 193: 504-505.

Cynader, M. and Mitchell, D.E. (1977): Monocular astigmatism effects on kitten visual cortex development. Nature 270:177-178.

Cynader, M. and Mitchell, D.E. (1980): Prolonged sensitivity to monocular deprivation in dark-reared cats. J. Neurophysiol. 43: 1026-1040.

Daw, N.W., Barman, N. and Ariel, M. (1978): Interaction of critical periods in the kitten visual cortex. Science: 199: 565-567.

Daw, N.W., Rader, R.K., Robertson, T.W. and Ariel, M (1983): Effects of 6-hydroxydopamine on visual deprivation in the kitten striate cortex. J. Neurosci. 3: 907-914.

Daw, N.W., Robertson, T.W., Rader, R.K., Videen, T.O. and Coscia, C.J. (1984): Substantial reduction of cortical noradrenaline by lesions of adrenergic pathway does not prevent effects of monocular deprivation. J. Neurosci. 4: 1354-1360.

Daw, N.W., Videen, T.O., Parkinson, D. and Rader, R.K. (1985,b): DSP-4 (N-(2-Chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzylamine) depletes noradrenaline in kitten visual cortex without altering effects of monocular deprivation. J. Neurosci. 5: 1925-1933.

Daw, N.W., Videen, T.O. Rader, R.K., Robertson, T.W. and Coscia, C.J (1985,a): Substantial reduction of noradrenaline in kitten visual cortex by intraventricular injections of 6-hydroxydopamine does not always prevent ocular dominance shifts after monocular deprivation. Exp. Brain Res. 59: 30-35.

Duffy, F.H., Snodgrass, S.R., Burchfiel, J.L. and Conway, J.L. (1976): Bicuculline reversal of deprivation amblyopia in the cat. Nature 260: 256-257.

Dunwiddie, T. and Lynch, G. (1978): Long-term potentation and depression of synaptic responses in the rat hippocampus: location and frequency dependency. J. Physiol (Lond.) 276: 353-367.

Eccles, J.C. (1977): Conscious memory: the cerebral processes concerned in storage and retrieval. In: The Self and its Brain, K.R. Popper, J.C. Eccles, Springer, pp. 377-421.

Ekerot, C.-F. and Kano, M. (1985): Long-term depression of parallel fibre synpases following stimulation of climbing fibres. Brain Res. 342: 357-360.

Elsholtz, H.P., Mangalam, H.J., Potter, E., Albert, V.R., Supowit, S, Evans, R.M. and Rosenfeld M.G. (1986): Two different cis-active elements transfer the transcriptional effects of both EGF and phorbol esters. Science 234: 1552-1557.

Eysel, U.T. (1979): Maintained activity, excitation and inhibition of lateral geniculate neurons after monocular deafferentation in the adult cat. Brain Res. 166: 259-271.

Eysel, U.T. and Gaedt, C. (1971): Maintained activity in the lateral geniculate body of the cat and the effects of visual deprivation. Pflügers Arch. 327: 68-81.

Fagg, G.E. (1985): L-glutamate, excitatory amino acid receptors and brain-function. TINS 8: 207-210.

Feasey, K.J., Lynch, M.A. and Bliss, T.V.P (1986): Long-term potentation is associated with an increase in calcium-dependent, potassium-stimulated release of (14-C) glutamate from hippocampal slices: an ex vivo study in the rat. Brain Res. 364: 39-44.

Ferster, D. (1986): Orientation selectivity of synaptic potentials in neurons of cat primary visual cortex. J. Neurosci. 6: 1284-1301.

Fisher, S.K. and Agranoff, B.W. (1987): Receptor activation and inositol lipid hydrolysis in neural tissues. J. Neurochem. 48: 999-1017.

Flatman, J.A., Schwindt, P.C., Crill, W.E. and Stafstrom, C.E. (1983): Multiple actions of N-methyl-D-aspartate on cat neocortical neurons in vitro. Brain Res. 266: 169-173.

Flatman, J.A., Schwindt, P.C. and Crill, W.E. (1986): The induction and modification of voltage-sensitive responses in cat neocortical neurons by N-methyl-D-aspartate. Brain Res. 363: 62-77.

Forn, J., and Greengand, P. (1978): Depolarizing agents and cyclic nucleotides regulate the phosphorylation of specific neuronal proteins in rat cerebral cortex slices. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75: 5195-5199.

Fregnac, Y. (1987): Cellular mechanisms of epigenesis in cat visual cortex. In: Imprinting and cortical plasticity, J.P. Rauschecker (Ed.), Wiley, in press.

Freeman, R.D. and Bonds, A.B. (1979): Cortical plasticity in monocularly deprived immobilized kittens depends on eye movement. Science 206: 1093-1095.

Fregnac, Y. and Imbert, M. (1984): Development of neuronal selectivity in primary visual cortex of cat. Physiol. Rev. 64: 325-434.

Fregnac, Y., Thorpe, S., Shulz,D. and Bienenstock, E. (1984): Modification of function in cat visual cortical neurones induced by control of the correlation between postsynaptic activity and visual input. Soc. Neurosci. Abstr. 10: 1078.

Gaddes, W.H. (1980): Learning disabilities and brain function. A neuropsychological approach. Springer.

Ganz, L. (1984): Visual cortical mechanisms responsible for direction selectivity. Vis. Res. 24: 3-11.

Garcia-Sainz, J.A. (1985): $\alpha$1-adrenergic and M1-muscarinic actions and signal propagation. TIPS 6: 349-350.

Garey, L. and Blakemore, C. (1977): Monocular deprivation: morphological effects on different classes of neurons in the lateral geniculate nucleus. Science 195: 414-416.

Geiger, H. and Singer, W. (1986): A possible role of calcium currents in developmental plasticity. Exp. Brain Res. Ser. 14: 256-270.

Gibson, A., Baker, J., Mower, G. and Glickstein, M. (1978): Corticopontine cells in area 18 of the cat. J. Neurophysiol. 41: 484-495.

Gilbert, C.D. (1983): Microcircuitry of the visual cortex. Ann. Rev. Neurosci. 6: 217-247.

Gilbert, C.D. and Kelly, J.P. (1975): The projections of cells in different layers of the cat's visual cortex. J. Comp. Neurol. 163: 81-106.

Gilbert, C.D. and Wiesel, T.N. (1979): Morphology and intracortical projections of functionally characterised neurones in the cat visual cortex. Nature 280: 120-125.

Glickstein, M., Cohen, J.L., Dixon, B., Gibson, A., Hollins, M., Labossiere, E. and Robinson, F. (1980): Corticopontine visual projections in Macaque monkeys. J. Comp. Neurol. 190: 209-229.

Graumann, C.F. (1965): Denken. Neue wissenschaftliche Bibliothek Psychologie, Kiepenheuer und Witsch.

Greenberg, M.E., Ziff, E.B. and Greene, L.A. (1986): Stimulation of neuronal acetylcholine receptors induces rapid gene transcription. Science: 243: 80-83.

Greengard, R. (1978): Phosphorylated proteins as physiological effectors. Science 199: 146-152.

Gustafsson, B. and Wigström, H. (1986): Hippocampal long-lasting potentation produced by pairing single volleys and brief conditioning tetani evoted in separate afferents. J. Neurosci. 6: 1575-1582.

Gustafsson, B., Wigström, H., Abraham, W.C. and Huang, Y.-Y. (1987): Long-term potentation in the hippocampus using depolarizing current pulses as the conditioning stimulus to single volley synaptic potentials. J. Neurosci. 7: 774-780.

Hamasaki, D.I., Rackensperger, W. and Vesper, J. (1972): Spatial organization of normal and visually deprived units in the lateral geniculate nucleus of the cat. Vis. Res. 12: 843-854.

Hebb, D.O. (1949) The organization of behaviour. John Wiley and Sons, New York.

Heggelund, P. (1981,a): Receptive field organization of simple cells in cat striate cortex. Exp. Brain Res. 42: 89-98.

Heggelund, P. (1981,b): Receptive field organization of complex cells in cat striate cortex. Exp. Brain Res. 42: 99-107.

Heggelund, P. and Albus, K. (1978): Response variability and orientation discrimination of single cells in striate cortex of cat. Exp. Brain Res. 32: 197-211.

Henry, G.H. (1977): Receptive field classes of cells in the striate cortex of the cat. Brain Res. 133: 1-28.

Henry, G.H., Bishop, P.O., Tupper, R.M and Dreher, B. (1973): Orientation specifity and response variability of cells in the striate cortex. Vis. Res. 13: 1771-1779.

Higashida, H. and Brown, D.A. (1986): Two polyphosphatidylinositide metabolites control two K+ currents in a neuronal cell. Nature 323: 333-335.

Hirsch, H.V.B. and Spinelli, D.N. (1970): Visual experience modifies distribution of horizontally and vertically oriented receptive fields in cats. Science 168: 869-871.

Hopkins, W.F. and Johnston, D. (1984): Frequency-dependent noradrenergic modulation of long-term-potentation in the hippocampus. Science 226: 350-352.

Hotson, J.R. and Prince, D.A. (1980): A calcium-activated hyperpolarization follows repetitive fiving in hippocampal neurons. J. Neurophysiol. 43: 409-419.

Hubel, D.H. (1982): Exploration of the primary visual cortex, 1955-78. Nature 299: 515-524.

Hubel, D.H. and Wiesel, T.N. (1962): Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. J. Physiol. 160: 106-154.

Hubel, D.H. and Wiesel, T.N. (1963): Receptive fields of cells in striate cortex of very young, visually inexperienced kittens. J. Neurophysiol. 26: 994-1002.

Hubel, D.H. and Wiesel, T.N. (1965): Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. J. Neurophysiol. 28: 1041-1059.

Hubel, D.H. and Wiesel, T.N. (1968): Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. J. Physiol. (Lond.) 195: 215-243.

Hubel, D.H. and Wiesel, T.N. (1970): The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. J. Physiol. (Lond.) 206: 419-436.

Hubel, D.H., Wiesel, T.N. and Stryker, M.P. (1977,a): Orientation columns in macaque monkey demonstrated by the 2-deoxyglucose autoradiographic technique. Nature 269: 328-330.

Hubel, D.H., Wiesel, T.N. and LeVay, S. (1977,b): Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. Phil. Trans. Roy. Soc. B. 278: 377-409.

Hucho, F. (1977): Zur Biochemie des Lernens. BIUZ 7: 129-138.

Huganir, R.L., Delacour, A.H., Greengard, P. and Hess, G.P. (1986): Phosphorylation of the nicotinic acetylcholine receptor regulates its rate of desensitation. Nature 321: 774-776.

Ito, M., Sakurai, M. and Tongroach, P. (1982): Climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar Purkinje cells. J. Physiol. (Lond.) 324: 113-134.

Ito, M. (1987): Characterization of synaptic plasticity in the cerebellar and cerebral neocortex. In Changeux, J.P. and Konishi, M. (eds.): The neural and molecular bases of learning. Life Sci. Res. Rep. 38, Wiley.

Johnson, J.W. and Ascher, P. (1987): Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. Nature 325: 529-531.

Johnson, R.D. and Minneman, K.P. (1985): $\alpha_1$adrenergic receptors and stimulation of (3-H)-inositol metabolism in rat brain: regional distribution and parallel inactivation. Brain Res. 341: 7-15.

Jones, E.G. (1969): An electron microscopic study of the terminations of afferent fibre systems within the somatic sensory cortex of the cat. J. Anat. 103: 595-597.

Jonsson, G. and Kasamatsu, T. (1983): Maturation of monoamine neurotransmitters and receptors in cat occipital cortex during postnatal critical period. Exp. Brain Res. 50: 449-458.

Kaczmarek, L.K. (1987): The role of protein kinase C in the regulation of ion channels and neurotransmitter release. TINS 10: 30-34.

Kandel, E.R. and Schwarz, J.H. (1982): Molecular biology of learning: modulation of transmitter release. Science 218: (29 October 1982).

Kasamatsu, T. and Pettigrew, J.D. (1979): Preservation of binocularity after monocular deprivation in the striate cortex of kittens treated with 6-hydroxydopamine. J. Comp. Neur. 185: 139-162.

Kasamatsu, T. and Heggelund, P. (1982): Single cell responses in cat visual cortex to visual stimulation during iontophoresis of noradrenaline. Exp. Brain. Res. 45: 317-327.

Kasamatsu, T., Pettigrew, J.D. and Ary, M (1979): Restoration of visual cortical plasticity by local microperfusion of norephinephrine. J. Comp. Neur. 185: 163-182.

Kasamatsu, T. and Shirokawa, T. (1985): Involvement of adrenoreceptors in the shift of ocular dominance after monocular deprivation. Exp. Brain Res. 59: 507-514.

Kelso, S.R. and Brown, T.H. (1986): Differential conditioning of associate synaptic enhancement in hippocampal brain slices. Science 232: 85-86.

Kelso, S.R., Ganong, A.H. and Brown, P.H. (1986): Hebbian synapses in hippocampus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 5326-5330.

Kemp, J.A. and Downes, C.P. (1986): Noradrenaline-stimulated inositol phospholipid breakdown in rat dorsal lateral geniculate nucleus neurones. Brain Res. 371: 314-318.

Kendall, D.A. and Nahorski, S.R. (1984): Inositol phospholipid hydrolysis in rat cerebral cortical slices: II: Calcium requirement. J. Neurochem. 42: 1388-1394.

Kendall, D.A. and Nahorski, S.R. (1985): Dihydropyridine calcium channel activators and antagonists influence depolarization-evoked inositol phospholipid hydrolysis in brain. Eur. J. Pharmacol. 115: 31-36.

Kleinschmidt, A., Bear, M.F. and Singer, W. (1986): Effects of the NMDA-antagonist APV on visual cortical plasticity in monocularly deprived kittens. Neurosci. Lett. Suppl. 26: S 58.

Komatsu, Y., Toyama, K., Maeda, J. and Sakaguchi, H. (1981): Long-term potentiation investigated in a slice preparation of striate cortex of young kittens. Neurosci. Lett. 26: 269-274.

Krug, M., Müller-Welde, P., Wagner, M., Ott, T. and Matthies, H. (1985): Functional plasticity in two afferent systems of granule cells in the rat dentate area: frequency-related changes, long-term potentiation and heterosynaptic depression. Brain Res. 360: 264-272.

Kusky, J.R. (1985): Synpase elimination in the developing visual cortex: a morphometric analysis in normal and dark-reared cats. Dev. Brain Res. 22: 81-91.

Lancaster, B. and Adams, P.R. (1986): Calcium-dependent current generating the afterhyperpolarization of hippocampal neurons. J. Neurophysiol. 55: 1268-1282.

Lee, K.S. (1982): Sustained enhancement of evoked potentials following brief, high-frequency stimulation of the cerebral cortex in vitro. Brain Res. 239: 617-623.

LeVay, S. (1973): Synaptic patterns in the visual cortex of the cat and monkey. Electron microscopy of Golgi preparations. J. Comp. Neurol. 150: 53-86.

LeVay, S. and Gilbert, C.D. (1976): Laminar patterns of geniculocortical projection in the cat. Brain Res. 113: 1-19.

LeVay, S. and Sherk, H. (1981): The visual claustrum of the cat. I. Structure and connections. J. Neurosci. 1: 956-980.

Le Vine III, H., Sahyoun, N.E. and Cuatrecasas, P. (1986): Binding of calmodulin to the neuronal cytosceletal protein kinase type II cooperatively stimulates autophosphorylation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 2253-2257.

Levy, W.B. and Steward, O. (1979): Synapses as associative memory elements in the hippocampus formation. Brain Res. 175: 233-245.

Linden, D.J., Murakami, K. and Routtenberg, A. (1986): A newly discovered protein kinase C activator (oleic acid) enhances long-term potentation in the intact hippocampus. Brain Res. 379: 358-363.

Lisman, J.E. (1985): A mechanism for memory storage insensitive to molecular turnover: a bistable autophosphorylating kinase. Proc. Natl. Acad. Aci. USA 82: 3055-3057.

Lippa, A.S., Critchett, D.J. and Joseph, J.A. (1986): Desensitization of muscarinic acetylcholine receptors: possible relation to receptor heterogeneity and phosphoinositides. Brain Res. 366: 98-105.

Livingstone, M.S. and Hubel, D.H. (1981): Effects of sleep and arousal on the processing of visual information in the cat. Nature 291: 554-561.

Llinas, R. (1979): The role of calcium in neuronal function. In Schmitt, F.O. and Worden, F.G. (eds.): The Neurosciences Fourth Study Program, MIT Press, Cambridge, pp. 555-571.

Llinas, R. and Sugimori,M. (1979): Calcium conductances in Purkinje cell dendrites: their role in development and integration. Prog. Brain Res. 51: 323-334.

Lovinger, D. Colley, P. Linden, D.J., Murakami, K. and Routtenberg, A. (1985): Phorbol ester, which induces protein kinase C (PKC) translocation to the membrane, prevents decay of long-term potentation. Soc.Neurosci.Abstr. 11: 927.

Lund, J.S. (1981): Intrinsic organization of the primate visual cortex, area 17, as seen in Golgi preparations. In Schmitt, F.O. et al. (eds.): The organization of the cerebral cortex, MIT Press, Cambridge, pp.325-345.

Lund, J.S., Lund, R.D., Hendrickson, A.E., Bunt, A.H. and Fuchs, A.F. (1975): The origin of efferent pathways from the primary afferent pathway, area 17, of the macaque monkey as shown by retrograde transport of horseradish peroxidase. J. Comp. Neurol. 164: 287-304.

Lynch, G.S., Dunwiddie, T. and Gribkoff, V. (1977): Heterosynaptic depression: a postsynaptic correlate of long-term potentiation. Nature 266: 737-739.

Lynch, G.S., Gribkoff, V.K. and Deadwyler, S.A. (1976): Long term potentation is accompanied by a reduction in dendritic responsiveness to glutamic acid. Nature: 263: 151-153.

Lynch, G. Larson, J., Kelso, S., Barrionuevo, G. and Schottler, F. (1983): Intracellular injections of EGTA block induction of hippocampal long-term potentation. Nature 305: 719-721.

Lynch, M.A. and Bliss, T.V.P. (1986): On the mechanism of enhanced release of (14-C) glutamate in hippocampal long-term potentiation. Brain Res. 369: 405-408.

Macy, A., Ohzawa, I. and Freeman, R.D. (1982): A quantitative study of the classification and stability of ocular dominance in the cat's visual cortex. Exp. Brain Res. 48: 401-408.

Madison, D.V. and Nicoll, R.A. (1982): Noradrenaline blocks accomodation of pyramidal cell discharge in the hippocampus. Nature 299: 636-638.

Madison, D.V. and Nicoll, R.A. (1986,a): Actions of noradrenaline recorded intracellularly in rat hippocampal CA1 pyramidal neurones, in vitro. J. Physiol. (Lond.) 372: 221-244.

Madison, D.V. and Nicoll, R.A. (1986,b): Cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate mediates $\beta$-receptor actions of noradrenaline in rat hippocampal pyramidal cells. J. Physiol. (Lond.) 372: 245-259.

Madison, D.V., Lancaster, B. and Nicoll, R.H. (1987): Voltage clamp analysis of cholinergic action in the hippocampus. J. Neurosci. 7: 733-741.

Malenka, R.C., Madison, D.V., Andrade, R. and Nicoll R.A. (1986): Phorbol esters mimic some cholinergic actions in hippocampal pyramidal neurons. J. Neurosci. 6: 475-480.

Malenka, R.C., Madison, D.V. and Nicoll, R.A. (1986): Potentiation of synaptic transmission in the hippocampus by phorbal esters. Nature 321: 175-177.

Malinow, R. and Miller, J.P. (1986): Postsynaptic hyperpolarization during conditioning reversibly blocks induction of long-term potentiation. Nature 320: 529-530.

Marlin, S.G. and Cynader, M.S. (1986): Direction selective adaptation of cat striate cortex cells. Invest. Opht. and Vis. Sci. Suppl. 27: 244.

Martin, K.A.C. and Whitteridge, D. (1984): Form, function and intracortical projections of spiny neurones in the striate visual cortex of the cat. J. Physiol. (Lond.) 353: 463-504.

May, W.S.Jr., Sahyonn, N., Wolf, M. and Cuatrecasas, R. (1985): Role of intracellular calcium mobilization in the regulation of protein kinase C - mediated membrane processes. Nature 317: 549-551.

Mayer, M. (1987): Two channels reduce to one. Nature 325: 480-481.

Mc Cormick, D.A. and Prince, D.A. (1986): Mechanisms of action of acetylcholine in the guinea pig cerebral cortex, in vitro. J. Physiol. 375: 169-194.

Mc Dermott, A.B., Mayer, M.L., Westbrock, G.L., Smith, S.J. and Barker, J.L. (1986): NMDA-receptor acitvation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. Nature 321: 519-522.

Mc Naughton, B.L., Douglas, R.M. and Goddard, G.V. (1978): Synaptic enhancement in fascia dentata: cooperativity among coactive afferents. Brain Res. 157: 277-293.

Mc Naughton, N., Miller, J.J. (1986): Collateral specific long-term potentation of the output of field CA 3 of the hippocampus of the rat. Exp. Brain Res. 62: 250-258.

Mitzdorf, U. and Singer, W. (1978): Prominent excitatory pathways in the cat visual cortex (A17 and A18): a current source density analysis of electrically evoked potentials. Exp. Brain Res. 33: 371-394.

Mizumori, S.J.Y., Channon, V, Rosenzweig, M.K. and Bennett, E.L. (1985): The involvement of calcium, glutamate and protein synthesis in short- and long-term working memories of the rat. Soc. Neurosci. Abstr. 11: 872.

Morrell, F., Hoeppner, T.J. and Toledo-Morrel, L. de (1983): Conditioning of single units in visual association cortex: cell-specific behaviour within a small population. Exp. Neurol. 80: 111-146.

Morris, R.G.M., Anderson, E., Lynch, G.S. and Baudry, M. (1986): Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP 5. Nature 319: 775-776.

Movshon, J.A. (1976): Reversal of the physiological effects of monocular deprivation in the kitten's visual cortex. J. Physiol. (Lond.) 261: 125-174.

Mower, G.D., Berry, D., Burchfiel, J.L. and Duffy, F.H. (1981): Comparison of the effects of dark rearing and binocular suture on development and plasticity of cat visual cortex. Brain Res. 220: 255-267.

Mower, G.D. and Christen, W.G. (1985): Role of visual experience in activating critical period in cat visual cortex. J. Neurophysiol. 53: 572-589.

Mower, G.D., Christen, W.G. and Caplan, C.J. (1983): Very brief visual experience eliminates plasticity in the cat visual cortex. Science 221: 178-180.

Mower, G.D., Caplan, C.J., Christen, W.G. and Duffy, F.H. (1985): Dark rearing prolongs physiological but not anatomical plasticity of the cat visual cortex. J. Comp. Neurol. 235: 448-466.

Mower, G.D., White, W.F. and Rustad, R. (1986): (3-H) muscimol binding of GABA receptors in the visual cortex of normal and monocularly deprived cats. Brain Res. 380: 253-260.

Movshon, J.A. and Dürsteler, M.R. (1977): Effects of brief periods of unilateral eye closure on the kitten's visual system. J. Neurophysiol. 40: 1255-1265.

Nakajima, Y., Nakajima, S., Leonard, R.J. and Yomaguchi, K, (1986): Acetylcholine raises excitability by inhibiting the fast transient potassium current in cultured hippocampal neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 3022-3026.

Narahashi, T. (1975): Neurotoxins: Pharmacological dissection of ionic channels of nerve membranes. In: D.B.Tower (Editor-in-Chief): The nervous system, Vol. 1, the basic neurosciences. Raven Press, pp. 101-110.

Nicoletti, F., Meek, J.L., Iadarola, M.J., Chuang, D.M., Roth, B.L. and Costa, E. (1986,a): Coupling of inositol phospholipid metabolism with excitatory amino acid recognition sites in rat hippocampus. J. Neurochem. 46: 40-46.

Nicoletti, F., Iadarola, M.J., Wroblewski, J.T. and Costa, E. (1986,b): Excitatory amino acid recognition sites coupled with inositol phospholipid metabolism: Developmental changes and interaction with $\alpha_1$-adrenoceptors. Proc. Natl. Acad. Sci USA 83: 1931-1938.

Nishizuka, Y. (1986): Studies and perspectives of protein kinase C. Science 233: 305-312.

Nowycky, M.C., Fox, A.P. and Tsien, R.W. (1985): Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. Nature 316: 440-443.

Olson, C.R. and Freeman, R.D. (1975): Progressive changes in kitten striate cortex during monocular vision. J. Neurophysiol. 38: 26-32.

Olson, C.R. and Freeman, R.D. (1980): Profile of the sensitive period for monocular deprivation in kittens. Exp. Brain Res. 39: 17-21.

Orban, G.A. (1984): Neuronal operations in the visual cortex. Springer.

Palmer, L.A., Rosenquist, A.C. (1974): Visual receptive fields of single striate cortical units projecting to the superior colliculus in the cat. Brain Res. 67: 27-42.

Perkel, D.H. (1985): Dendritic spines and associative synaptic plasticity. Soc.Neurosci Abstr. 11: 984.

Peters, A. and Feldman, M.L. (1976): The projections of the lateral geniculate nucleus to area 17 of rat cerebral cortex. IV. Terminations upon spiny dendrites. J. Neurocytol. 6: 669-689.

Peters, A. and Fairen, A. (1978): Smooth and sparsely-spined stellate cells in the visual cortex of the rat: A study using a combined Golgi - electron microscope technique. J. Comp. Neurol. 181: 129-172.

Peters, A., Proskauer, C.C. and Ribak, C.E. (1982): Chandelier cells in rat visual cortex. J. Comp. Neurol. 206: 397-416.

Pettigrew, J.D. (1974): The effect of visual experience on the development of stimulus specificity by kitten cortical neurons. J. Physiol. (Lond.) 237: 49-74.

Pettigrew, J.D. and Kasamatsu, T. (1978): Local perfusion of noradrenaline maintains visual cortical plasticity. Nature 271: 761-763.

Rakic, P. (1976): Prenatal genesis of connections subserving ocular dominance in the rhesus monkey. Nature 261: 467-471.

Rakic, P. (1977): Prenatal development of the visual system in rhesus monkey. Phil. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B 278: 245-260.

Rauschecker, J.P. (1982): Instructive changes in the kitten$ visual cortex and their limitation. Exp. Brain Res. 48: 301-305.

Rauschecker, J.P. (1983): Competition and orientation-dependent recovery from monocular deprivation in the kitten$ striate cortex. Dev. Brain Res. 10: 305-308.

Rauschecker, J.P. and Hahn, S. (1987): Ketamine-xylazine anaesthesia blocks consolidation of ocular dominance changes in kitten visual cortex. Nature 326: 183-185.

Rauschecker, J.P. and Singer, W. (1979): Changes in the circuitry of the kitten visual cortex are gated by postsynaptic activity. Nature 280: 58-60.

Rauschecker, J.P. and Singer, W. (1981): The effects of early visual experience on the cat$ visual cortex and their possible explantation by Hebb synapses. J. Physiol. (Lond.) 310: 215-239.

Rauschecker, J.P. and Singer, W. (1982): Binocular deprivation can erase the effects of preceding monocular or binocular vision in kitten cortex. Dev. Brain Res. 4: 495-498.

Rayport, S.G. and Kandel, E.R. (1986): Development of plastic mechanisms related to learning at identified chemical synaptic connections in Aplysia. Neurosci. 17: 283-294.

Reuter, H. (1983): Calcium channel modulation by neurotransmitters, enzymes and drugs. Nature 301: 569-574.

Reuter, H. (1985): A variety of calcium channels. Nature 316: 391

Rogawski, M.A. (1985): The A-current: how ubiquitous a feature of excitable cells is it? TINS 8: 214-219.

Roskoski, R.Jr., Guthrie, R.Jr., Roskoski, L.M. and Rossowski, W. (1985): Degradation of rat brain cholinergic muscarinic receptors in vitro: enhancement by agonists and inhibition by antagonists. J. Neurochem. 45: 1096-1100.

Routtenberg, A., Colley, P., Linden, D., Lovinger, D., Murakami, K., Shen, F.-S. (1986): Phorbol ester promotes growth of synaptic plasticity. Brain Res. 378: 374-378.

Sah, P., French, C.R. and Gage, P.W. (1985): Effects of noradrenaline on some potassium currents in CA 1 neurones in rat hippocampus. Neurosci. Lett. 60: 295-300.

Saul, A.B. and Daniels, J.D. (1985): Adaptation effects from conditioning area 17 cortical units in kittens during physiological recording. Soc. Neurosci. Abstr. 11: 461.

Scharfmann, H.E. and Sarvey, J.M. (1985): Postsynaptic firing during repetitive stimulation is required for long-term potentiation in hippocampus. Brain Res. 331: 267-274.

Shatz, C.J. (1983): The prenatal development of the cat's retinogeniculate pathway. J. Neurosci. 3: 482-499.

Shatz, C.J. and Kirkwood, P.A. (1984): Prenatal development of functional connections in the cat's retinogeniculate pathway. J. Neurosci. 4: 1378-1397.

Shaw, C., Needler, M.C. and Cynader, M. (1984): Ontogenesis of muscarinic acetylcholine binding sites in cat visual cortex: reversal of specific laminar distribution during the critical period. Dev. Brain Res. 14: 295-299.

Shaw, C., Needler, M.C., Wilkinson, M., Aoki, C. and Cynader, M. (1985): Modification of neurotransmitter receptor sensitivity in cat visual cortex during the critical period. Dev. Brain Res. 22: 67-73.

Sherman, S.M. and Sanderson, K.J. (1972): Binocular interaction on cells of the dorsal lateral geniculate nucleus of visually deprived cats. Brain Res. 37: 126-131.

Sherman, S.M. and Stone, J. (1973): Physiological normality of the retina in visually deprived cats. Brain Res. 60: 224-230.

Sherman, S.M. and Spear, P.D. (1982): Organization of visual pathways in normal and visually deprived cats. Physiol. Rev. 62: 738-855.

Sillito, A.M. (1975): The contribution of inhibitory mechanisms to the receptive field properties of neurones in the striate cortex of the cat. J. Physiol. 250: 305-329.

Sillito, A.M. (1977): Inhibitory processes underlying the directional specificity of simple, complex and hypercomplex cells in the cat's visual cortex. J. Physiol. 271: 699-720.

Sillito, A.M. (1983): Plasticity in the visual cortex. Nature 303: 477-478.

Sillito, A.M. (1986): Conflicts in the pharmacology of visual cortical plasticity. TINS 9: 301-303.

Sillito, A.M., Kemp, J.A. and Blakemore, C. (1981): The role of GABAergic inhibition in the cortical effects of monocular deprivation. Nature 291: 318-320.

Sillito, A.M., Kemp, J.A., Milson, J.A. and Berardi, N. (1980,a): A re-evaluation of the mechanisms underlying simple cell orientation selectivity. Brain Res. 194: 517-520.

Sillito, A.M., Kemp, J.A. and Patel, H. (1980,b): Inhibitory interactions contributing to the ocular dominance of monocularly dominated cells in the normal cat striate cortex. Exp. Brain Res. 41: 1-10.

Singer, W. (1976): Modification of orientation and direction selectivity of cortical cells in kittens with monocular vision. Brain Res. 118: 460-468.

Singer, W. (1977): Effects of monocular deprivation on excitatory and inhibitory pathways in cat striate cortex. Exp. Brain Res. 30: 25-41.

Singer, W. (1979): Central-core control of visual cortex functions. In: The Neurosciences, Fourth Study Program. F.O.Schmitt, F.G. Worden (eds.), MIT Press, pp.: 1093-1109.

Singer, W. (1981): Topographic organization of orientation columns in the cat visual cortex. Exp.Brain Res. 44: 431-436.

Singer. W. (1982): Central core control of developmental plasticity in the kitten visual cortex: I.Diencephalic lesions. Exp. Brain Res. 47: 209-222.

Singer. W. (1984): Learning to see: mechanisms in experience dependent development. In: The Biology of Learning, P. Marler and H.S. Terrace (eds), Dahlem Konferenzen 1984, Springer, pp. 461-477.

Singer, W. (1985,a): Central control of developmental plasticity in the mammalian visual cortex. Vision Res. 25: 389-396.

Singer, W. (1985,b): Neuronale Mechanismen der erfahrungsabhängigen Ausreifung visueller Funktionen. Verh. Dtsch. Zool. Ges. 78: 119-136.

Singer, W. (1985,c): Hirnentwicklung und Umwelt. Spektrum der Wissenschaft, März 1985, pp. 48-61.

Singer, W. and Rauschecker, J.P. (1982): Central core control of developmental plasticity in the kitten visual cortex: II. Electrical activation of mesencephalic and diencephalic projections. Exp. Brain Res. 47: 223-233.

Singer, W. and Tretter, F. (1976): Receptive-field properties and neuronal connectivity in striate and parastriate cortex of contour-deprived cats. J. Neurophysiol. 39: 613-630.

Singer, W., Rauschecker, J. and Werth, R. (1977): The effect of monocular exposure to temporal contrasts on ocular dominance in kittens. Brain Res. 134: 568-572.

Singer, W., Tretter, F. and Cynader, M. (1975): Organization of cat striate cortex: a correlation of receptive-field properties with afferent and efferent connections. J. Neurophysiol. 38: 1080-1098.

Singer, W., Tretter, F. and Yinon, U. (1982): Central gating of developmental plasticity in kitten visual cortex. J. Physiol. (Lond.) 324: 221-237.

Sladeczek, F., Pin, J.-P., Recasens, M., Bockaert, J. and Weiss, S. (1985): Glutamate stimulates inositol phosphate formation in striatal neurones. Nature 317: 717-719.

Spear, P.D., Tong, L. and Langsetmo, A. (1978): Striate cortex neurons of binocularly deprived kittens respond to visual stimuli through the closed eyelids. Brain Res. 155: 141-146.

Stanton, P.K. and Sarvey, J.M. (1985): Blockade of norepinephrine-induced long-lasting potentiation in the hippocampal dentate gyrus by an inhibitor of protein synthesis. Brain Res. 361: 276-283.

Stanton, P.K. and Sarvey, J.M. (1985): Depletion of norepinephrine, but not serotonin, reduces long-term potentiation in the dentate gyrus of rat hippocampal slices. Neurosci 5: 2169-2176.

Stanton, P.K. and Heinemann, U. (1986): Norepinephrine enhances stimulus-evoked calcium and potassium concentration changes in dentate granule cell layer. Neurosci. Lett. 67: 233-238.

Stichel, C.C. and Singer, W. (1987,a): Quantitative analysis of choline acetyltransferase-immunoreactive axonal network in the cat primary visual cortex: I. Adult cats. J. Comp. Neurol. 258: 91-98.

Stichel, C.C. and Singer, W. (1987,b): Quantitative analysis of the choline acetyltransferase-immunoreactive axonal network in the cat primary visual cortex: II. Pre- and postnatal development. J. Comp. Neurol. 258: 99-111.

Stryker, M.P. and Harris, W.A. (1986): Binocular impulse blockade prevents the formation of ocular dominance columns in cat visual cortex. J. Neurosci. 6: 2117-2133.

Sugiyama, H., Ito, I. and Hirono, C. (1987): A new type of glutamate receptor linked to inositol phospholipid metabolism. Nature 325: 531-533.

Taylor, C.W. and Merritt, J.E. (1986): Receptor coupling to polyphosphoinositide turnover: a parallel with the adenylate cyclase system. TIPS 9: 238-242.

Teyler, T.J. and DiScenna, P. (1987): Long-term potentiation. Ann. Rev. Neurosci. 10: 131-161.

Thomson, A.M. (1986,a): A magnesium-sensitive post-synaptic potential in rat cerebral cortex resembles neuronal responses to N-methylaspartate. J. Physiol. 370: 531-549.

Thomson, A.M. (1986,b): Comparison of responses to transmitter candidates at an N-methylaspartate receptor mediated synapse, in slices of rat cerebral cortex. Neurosci. 17: 37-47.

Thomson, A.M., West, D.C. and Lodge, D. (1985): An N-methylaspartate receptor mediated synpase in rat cerebral cortex: a site of action of ketamine? Nature 313: 479-481.

Toyama, K., Komatsu, Y., Maeda, J. and Sakaguchi, H. (1982): Differential localization of plastic synapses in the visual cortex of the young kitten. In: A. Kaneko, N. Tsukahara, K. Uchizono (Eds): Neurotransmitters in the retina and the visual centers. Biomed. Res. Suppl. 3: 117-124.

Tretter, F., Cynader, M. and Singer, W. (1975): Modification of direction selectivity of neurons in the visusal cortex of kittens. Brain Res. 84: 143-149.

Trotter, Y., Gary-Bobo, E. and Buisseret, P. (1981): Recovery of orientation selectivity in kitten primary visual cortex is slowed down by bilateral section of ophtalmic trigeminal effects. Dev. Brain Res. 1: 450-454.

Tsumoto, T. and Freeman, R.D. (1981): Ocular dominance in kitten cortex: induced changes of single cells while they are recorded. Exp. Brain Res. 44: 347-351.

Tsumoto, T. and Sato, H. (1985): Gabaergic inhibition and orientation selectivity of neurones in the kitten visual cortex at the time of eye opening. Vision Res. 25: 383-388.

Tsumoto, T., Hagihara, K., Sato, H. and Hata, Y. (1987): NMDA receptors in the visual cortex of young kittens are more effective than those of adult cats. Nature 327: 513-514.

Turner, R.W.,'Baimbridge, K.G., Miller, J.J. (1982): Calcium induced long-term potentiation in the hippocampus. Neurosci. 7: 1411-1416.

Tusa, R.J., Palmer, L.A. and Rosenquist, A.C. (1978): The retinotopic organization of area 17 (striate cortex) in the cat. J. Comp. Neurol. 177: 213-236.

Uchizono, K. (1965): Characteristics of excitatory and inhibitory synapses in the central nervous system of the cat. Nature 207: 642-643.

Ulmann, G(1973): Kreativitätsforschung. Neue wissenschaftliche Bibliothek Psychologie. Kiepenheuer und Witsch.

Videen, T.O., Daw, N.W. and Rader, R.K. (1984): The effect of norepinephrine on visual cortical neurons in kittens and adult cats. J. Neurosci. 4: 1607-1617.

Watkins, J.C. and Olverman, H.J. (1987): Agonists and antagonists for excitatory amino acid receptors. TINS 10: 265-272.

Weinberger, R.P. and Rostois, J.A.P. (1986): Subcellular distribution of a calmodulin-dependent protein kinase activity in rat cerebral cortex during development. Dev. Brain Res. 29: 37-50.

Wiesel, T.N. (1982): Postnatal development of the visual cortex and the influence of development. Nature 299: 583-591.

Wiesel, T.N. and Hubel, D.H. (1963,a): Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. J. Neurophysiol. 26: 1003-1017.

Wiesel, T.N. and Hubel, D.H. (1963,b): Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cats lateral geniculate body. J. Neurophysiol. 26: 978-993.

Wiesel, T.N., Hubel,D.H. and Lam, D. (1974): Autoradiographic demonstration of ocular dominance columns in the monkey striate cortex by means of transsynaptic transport. Brain Res. 79: 273-279.

Wigström, H. and Gustafsson, B. (1985): On long-lasting potentiation in the hippocampus: a proposed mechanism for its dependence on coincident pre- and postsynpatic activity. Acta Physiol. Scand. 123: 519-522.

Wigström, H., Gustafsson, B., Huang, Y.-Y. and Abraham, W.C. (1986,a): Hippocampal long-term potentation is induced by pairing single afferent volleys with intracellularly injected depolarizing current pulses. Acta Physiol. Scand. 126: 317-319.

Wigström, H., Gustafsson, B. and Huang, Y.-Y. (1986,b): Mode of action of excitatory amino acid receptor antagonists on hippocampal long-lasting potentiation. Neurosci 17: 1105-1115.

Wilkinson, M., Shaw, C., Khan, I. and Cynader, M. (1983): Ontogenesis of $\beta$-adrenergic binding sites in kitten visual cortex and the effects of visual deprivation. Dev. Brain Res. 7: 349-352.

Wilson, J.R., Webb, S.V. and Sherman, S.M. (1977): Conditions for dominance of one eye during competitive development of central connections in visually deprived cats. Brain Res. 136: 277-287.

Worley, P.F., Baraban, J.M. and Snyder, S.H. (1986): Heterogenous localization of protein kinase C in rat brain: autoradiographic analysis of phorbol ester receptor binding. J. Neurosci 6: 199-207.

Ich danke allen Mitarbeitern des Max Planck Instituts für Hirnforschung für ihre Hilfsbereitschaft und für die vielen anregenden Diskussionen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Wolf Singer für die wissenschaftliche Betreuung und hilfreiche Unterstützung dieser Arbeit, die er mit viel Ideenreichtum und Kreativität initiiert hat. Besonderen Dank schulde ich auch Herrn Prof.Dr.H.U.Schnitzler für die Betreuung meiner Dissertation an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen und sein Engagement, mich während meines Studiums in die Grundlagen der Neurophysiologie einzuführen sowie Herrn Priv. Doz. Dr. J.P. Rauschecker, ebenfalls für die Betreuung meiner Dissertation in Tübingen und seine hilfreiche Unterstützung in vielfältiger Hinsicht.

Wesentliche Beiträge und Anregungen habe ich Herrn Dr. Heiko Luhmann sowie meiner Frau, Dr. Kerstin M. Bode-Greuel, zu verdanken. Ihre Diskussionsbereitschaft und tatkräftige Unterstützung waren mir stets eine große Hilfe. Ferner möchte ich Frau Christa Ziegler für das Vorbereiten der Elektroden, Frau Renate Ruhl für das Anfertigen der Abbildungen und Tabellen und Frau Gabi Trauten-Luhmann sowie Frau Hendrikje Wilhelm für das Schreiben von zahlreichen Manuskripten und Teilen der vorliegenden Arbeit herzlich danken.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Olaf Melsheimer und der Studienstiftung des deutschen Volkes für ihre wertvolle Unterstützung.

# LEBENSLAUF

Joachim Michael Greuel
Geboren: 5.11.1956 in Bonn

1963 - 1967 Grundschule in Bonn-Bad Godesberg

1967 - 1976 Städt. Nicolaus Cusanus-Gymnasium in Bonn-Bad Godesberg
Abschluß: Abitur

1976 - 1977 Studium der Pädagogik an der Pädagogischen Hochschule Rheinland, Abteilung Bonn
Nebenfach: Psychologie

1977 - 1983 Studium der Biologie an der Philipps-Universität Marburg
Hauptfach: Zoologie
Nebenfächer: Botanik, Biochemie, Physik
Abschluß: Diplom

1980 Aufnahme in die Studienstiftung des deutschen Volkes

1981 - 1982 Studienaufenthalt in Cambridge, U.K., Department of Zoology, dort Erlernen neurobiologischer Arbeitstechniken im Labor von Dr. M. Burrows

1982 Aufnahme in die European Neuroscience Association (ENA)

1982 - 1983 Anfertigung der Diplomarbeit in Marburg unter der Anleitung von Prof. Dr. K. Kalmring

1983 - 1987 Anfertigung der Dissertation am Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Frankfurt, unter Anleitung von Prof. Dr. W. Singer

1984 Aufnahme in die International Organization of Psychophysiology (IOP)

1985 Aufnahme in die European Brain and Behaviour Society (EBBS)

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg:

Prof. Dr. A. Bertsch
Prof. Dr. Ch. Buchholtz
Prof. Dr. R. Eckhorn
Prof. Dr. H. Follmann
Prof. Dr. A. Henssen
Prof. Dr. K. Kalmring
Priv. Doz. Dr. H. Killesreiter
Prof. Dr. Ch. Kirchner
Dr. J. Knappe
Prof. Dr. I. Lenski
Prof. Dr. O. Melsheimer
Prof. Dr. W. Nultsch
Prof. Dr. R. Remane
Prof. Dr. K.A. Seitz
Prof. Dr. H. Senger
Dr. D. Schäfer
Dr. J.P. Schmidt
Prof. Dr. H.U. Schnitzler
Prof. Dr. K. Unsicker
Prof. Dr. W. Wehrmeyer
Prof. Dr. D. Werner
Prof. Dr. W. Wesemann

in Cambridge:

Dr. M. Burrows
Dr. J.E. Treherne

in Frankfurt:

Prof. Dr. W. Singer

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45